



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Medicina Humana

**Signo de Frank asociado a enfermedad arterial
coronaria en Hospital I EsSalud - Octavio Mongrut
Muñoz, Lima - 2020**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Cristiam Johnatan YAMUNAQUÉ REYES

ASESORES

Delmiro ESCOBEDO SÁNCHEZ

César Arturo GUTIÉRREZ VILLAFUERTE

Lima, Perú

2020



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Yamunaqué C. Signo de Frank asociado a enfermedad arterial coronaria en Hospital I EsSalud - Octavio Mongrut Muñoz, Lima - 2020 [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Medicina Humana; 2020.

Hoja de metadatos complementarios

Código ORCID del autor (dato opcional):

Código ORCID del asesor o asesores (dato obligatorio):

<https://orcid.org/0000-0002-0237-321X>

DNI del autor:

72773827

Grupo de investigación:

NINGUNO

Institución que financia parcial o totalmente la investigación:

La tesis ha sido autofinanciada. El autor no declara tener conflictos de interés.

Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación. Debe incluir localidades y/o coordenadas geográficas:

Hospital I EsSalud – Octavio Mongrut Muñoz
Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Año o rango de años que la investigación abarcó:

2018



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

Siendo las 12:00 horas del día once de marzo del año dos mil veinte, en el aula Bioquímica 1 de Pabellón de Aulas de la Facultad de Medicina, se reunió el Jurado integrado por los doctores: Marcia Darmelly Salas Perez (Presidenta), Ciro Barrantes Alarcón (Miembro) y Carlos Alberto Pino Morales (Miembro).

Se realizó la exposición de la Tesis titulada **"SIGNO DE FRANK ASOCIADO A ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA EN HOSPITAL I ESSALUD - OCTAVIO MONGRUT MUÑOZ, LIMA - 2020"**, presentado por don **Cristiam Johnatan Yamunaqué Reyes**, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, habiendo obtenido el calificativo de..... Dieciocho (18).

Dra. Marcia Darmelly Salas Perez
Presidenta

Dr. Ciro Barrantes Alarcón
Miembro

Dr. Carlos Alberto Pino Morales
Miembro



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
FACULTAD DE MEDICINA
Escuela Profesional de Medicina Humana

DR. ROBERTO LUIS SHIMABUKU AZATO
Director

ÍNDICE GENERAL

1. Índice de tablas.....	4
2. Índice de gráficos.....	5
RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	9
I. CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	10
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
2. OBJETIVOS.....	11
a) General:.....	11
b) Específicos:	11
3. JUSTIFICACIÓN.....	11
a) Teórica.....	11
b) Práctica.....	12
4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	12
5. MARCO TEÓRICO	13
a) Base teórica.....	13
b) Antecedentes.....	25
6. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS.....	33
II. CAPÍTULO II: MÉTODOS	34
1. Diseño.....	34
2. Población y muestra.....	34
a) Criterios de inclusión.....	34
b) Criterios de exclusión.....	34
c) Cálculo del tamaño de muestra.....	35
3. Operacionalización de variables.....	35
4. Plan de recolección de datos	38

5.	Plan de análisis de datos	38
6.	Aspectos éticos	38
III.	CAPÍTULO III: RESULTADOS	40
IV.	CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	52
V.	CAPÍTULO V: CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES	60
VI.	BIBLIOGRAFÍA.....	61
VII.	ANEXOS.....	69
1.	ANEXO 1: Consentimiento informado	70
2.	ANEXO 2: Ficha de recolección de datos	72
3.	ANEXO 3: Solicitud de evaluación de pacientes en Hospital I EsSalud Octavio Mongrut Muñoz.....	74
4.	ANEXO 4: Aceptación de evaluación de pacientes en Hospital I EsSalud Octavio Mongrut Muñoz.....	75
5.	ANEXO 5: Resolución decanal de aprobación de Proyecto de Tesis	76

Índice de tablas

Tabla 1: Frecuencia de las variables cualitativas de los pacientes

Tabla 2: Frecuencia de las variables cualitativas de los pacientes con EAC

Tabla 3: Frecuencia de las variables cualitativas de los pacientes del grupo control

Tabla 4: Frecuencia de las características clínicas de los pacientes con SF

Tabla 5: Asociación entre EAC y variables seleccionadas: resultados del análisis bivariado

Tabla 6: Asociación entre EAC y variables seleccionadas: resultados del análisis multivariado

Tabla 7: Asociación entre EAC y SF: resultados del análisis según subgrupos de edad

Índice de gráficos

Figura 1: Signo o surco de Frank o pliegue del LO.

Figura 2: Busto del emperador Adriano donde se observa el SF.

Figura 3: Busto del emperador Adriano en el Museo Nacional Romano donde se evidencia la presencia del SF.

Figura 4: LO. HE 1.25X. SF ausente (izquierda). SF presente (derecha)

Figura 5: LO. Tinción tricrómica de Masson 1.25X. SF ausente (izquierda). SF presente (derecha)

Figura 6: LO. Tinción de Orceína 1.25X. SF ausente (izquierda). SF presente (derecha).

Figura 7: LO. Tinción tricrómica de Masson 10X. Redistribución de la grasa. SF presente.

Figura 8: LO. Capilaroscopia de paciente sin presencia del SF.

Figura 9: LO. Capilaroscopia en área alejada al SF.

Figura 10: LO. Capilaroscopia zona correspondiente al SF.

Figura 11: LO. Paciente con SF presente

Figura 12: LO. Paciente sin SF presente

Figura 13: Gráfico de cajas. Distribución de la edad según presencia de EAC

Figura 14: Gráfico de cajas. Distribución del IMC según presencia de EAC

Figura 15: Gráfico de cajas. Distribución de la edad según presencia del SF

Figura 16: Gráfico de cajas. Distribución del IMC según presencia del SF.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por estar presente en cada momento de mi formación académica y profesional.

A mi Tuna de Medicina de San Fernando, por entender y compartir conmigo cada sacrificio hecho en la universidad.

A los grandes maestros de San Fernando, aquellos que enseñan ciencia y arte, valores y principios. Gracias por cada grano de arena depositado en cada uno de sus estudiantes, gracias por siempre llevar el escudo en el pecho.

A mis asesores, Dr. Delmiro Escobedo y Dr. César Gutiérrez por la paciencia, apoyo y confianza depositada en mi persona a lo largo de la construcción de este trabajo.

Y a mi Facultad de Medicina “San Fernando” de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por darme tanto y recibir tan poco; porque en tu historia, las paginas de gloria la escribieron Carrión y otros mil.

DEDICATORIA:

A mi madre, por su tenacidad, perseverancia y dedicación con sus hijos. A mi padre, por haber sido mi mayor ejemplo a seguir. A mi hermano, porque nunca faltaron las risas. A mi novia, por haber sido un gran apoyo en la última parte de este proceso. A mi hija, porque me recuerda que siempre encontraré un motivo para sonreír.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en el mundo, al año mueren más personas por esta causa que por otra; constituyendo más del 75% de muertes en países de ingresos medios y bajos. En Lima y Callao, provincias donde se concentra más del 30% de la población del Perú, se reportaron 6444 muertes durante el año 2013, siendo el infarto agudo de miocardio responsable del 31,7% de muertes. En este contexto, el signo de Frank (SF) ha sido relacionado a enfermedad arterial coronaria, aún con pocos estudios en la actualidad puede desempeñar un rol fundamental como predictor o en el diagnóstico precoz de esta patología. **OBJETIVOS:** Determinar la asociación entre la presencia del signo de Frank y EAC en pacientes del Hospital I EsSalud – Octavio Mongrut Muñoz durante el año 2020. **MÉTODOS:** Estudio observacional analítico de casos y controles. **RESULTADOS:** Se evaluaron a 90 pacientes, 30 fueron casos y 60 fueron controles, en una relación 1:2 con una valoración a doble ciego para la validez del SF. Se observó que la edad promedio de pacientes con SF fue de 70.17 años ($p < 0.01$) (IC 95%: 65.36 - 74.97). Además, se observó que los pacientes con SF fueron en su mayoría hipertensos (62.5%) ($p < 0.01$). El análisis bivariado evidenció que las variables HTA ($p < 0.01$), el sexo ($p < 0.05$) y el SF ($p < 0.01$) fueron estadísticamente significativos. El OR calculado del SF fue de 9.901 (IC 95%: 3.400 - 28.836). El análisis multivariado reveló que la HTA ($p=0.199$) [OR 2.376; IC 95%: 0.634 - 8.903] y el SF ($p=0.137$) [OR 2.841; IC 95%: 0.718 - 11.241] no fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, la edad ($p < 0.01$) [OR 1.119; IC 95%: 1.048 - 1.194] sí lo fue. El análisis por subgrupos mostró que el grupo de pacientes menores de 60 años obtuvo un OR calculado de 14 (IC 95%: 1.427 - 137.324) siendo estadísticamente significativo; sin embargo, en el grupo de pacientes mayores o iguales de 60 años el OR fue de 3.75 (IC 95%: 0.940 – 14.963). **CONCLUSIÓN:** La EAC, según el análisis bivariado, está significativamente asociado SF; sin embargo, al realizar el ajuste, esta se pierde. El análisis por subgrupos evidenció una fuerte asociación entre el SF y la EAC para los pacientes menores de 60 años.

PALABRAS CLAVE: Signo de Frank, pliegue del LO, enfermedad arterial coronaria.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cardiovascular diseases are the leading cause of death in the world constituting more than 75% of deaths in low-and-middle-income countries. In Lima and Callao, regions where more than 30% of the population of Peru are concentrated, 6444 deaths were reported during 2013, being acute myocardial infarction responsible for 31.7% of deaths. In this context, Frank's sign (FS) could play a fundamental role as a predictor or in the early diagnosis of this pathology.

OBJECTIVES: To determine the association between the presence of Frank's sign and CAD in patients of the Hospital I EsSalud - Octavio Mongrut Muñoz during the year 2020.

METHODS: Analytical, observational, case-control study.

RESULTS: 90 patients were evaluated, 30 were cases and 60 were controls, in a 1: 2 ratio with a double-blind assessment for the validity of the SF. The average age of patients with SF was 70.17 years ($p < 0.01$) (95% CI: 65.36 - 74.97). Additionally, most patients with FS had arterial hypertension (CH) (62.5%) ($p < 0.01$). The bivariate analysis showed that the variables CH ($p < 0.01$), sex ($p < 0.05$) and FS ($p < 0.01$) were statistically significant. The OR for FS was 9,901 (95% CI: 3,400 - 28,836). Multivariate analysis revealed that CH ($p = 0.199$) [OR 2,376; 95% CI: 0.634-8.903] and FS ($p = 0.137$) [OR 2.841; 95% CI: 0.718 - 11.241] were not statistically significant. However, age ($p < 0.01$) [OR 1,119; 95% CI: 1,048 - 1,194] was significantly associated. In the subgroup analysis, the or for the group of patients under 60 years was 14 (95% CI: 1,427-137,324); however, in the group of patients older than or equal to 60 years, the OR was 3.75 (95% CI: 0.940 - 14.963). **CONCLUSION:** The CAD, according to the bivariate analysis, was significantly associated with FS; however, when adjusting, the relationship became not significant. The subgroup analysis showed a strong association between FS and CAD for patients under 60 years.

KEY WORDS: Frank's sign, ear lobe crease, coronary artery disease.

I. CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en el mundo, al año mueren más personas por esta causa que por otra; constituyendo más del 75% de muertes en países de ingresos medios y bajos. La OMS calculó que para el 2015 habían muerto alrededor de 17.5 millones de personas, representando un 31% de las muertes registradas en todo el mundo, siendo las cardiopatías coronarias responsables del 42% (7.4 millones) de muertes (1). Según la American Heart Association (AHA), en su actualización 2016, existen alrededor de 15.5 millones de personas mayores de 20 años en USA con diagnóstico de enfermedad arterial coronaria (EAC) y aproximadamente 359 800 de personas han tenido una parada cardíaca súbita fuera del hospital, de estos se calculó que la tasa de mortalidad por EAC fue de 102.6 por 100 000 habitantes (2).

En el Perú también constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población. Las enfermedades no transmisibles (ENT) son responsables de más del 50% de la carga de enfermedad, siendo la enfermedad cardiovascular una entidad protagónica (3). En el año 2014, la OPS elaboró un informe en el que estimó la tasa estandarizada de mortalidad cardiovascular proyectada al 2025 llegando a ser 86,1 por 100 000 habitantes (4). Según el último informe de Indicadores básicos de la salud 2019 de la OPS, en el año 2016 la tasa de mortalidad para las ENT fue de 414,6 por 100 000 habitantes (477,5 en el caso de hombres y 361,6 en el caso de mujeres); de estos, la mortalidad debida a cardiopatía isquémica fue de 74,3 por 100 000 habitantes (92 por 10 mil hab. para hombres y 58,5 por 100 mil hab. Para mujeres) (5).

En Lima y Callao, provincias donde se concentra más del 30% de la población del Perú, se reportaron 6444 muertes durante el año 2013, de las cuales 51,3% fueron hombres con edad promedio de 72,3 años, y 48,7% fueron mujeres con edad promedio de 77,8 años. Siendo el infarto agudo de miocardio responsable del 31,7% de muertes. Los distritos con las tasas más elevadas de mortalidad fueron Miraflores, San Isidro, Magdalena del Mar, Pueblo Libre, Jesús María, La Perla, Bellavista y San Miguel (6)

Las manifestaciones y hallazgos clínicos de las EAC son bien definidas; sin embargo, pueden ser asintomáticos en un inicio hasta desencadenarse un evento agudo. Un 60% de mujeres presentó como primera manifestación de EAC un infarto agudo al miocardio (IMA), siendo el dolor precordial irradiado al brazo y cuello los síntomas clásicos (7). Los signos clínicos son escasos, algunos de ellos asociados a hiperlipidemias como xantelasmas, xantomas, arco corneal prematuro, etc (8). Asimismo, el signo de Frank, surco de Frank, surco o pliegue diagonal del lóbulo de la oreja (LO) ha sido relacionado a enfermedad arterial coronaria, aún con pocos estudios en la actualidad puede desempeñar un rol fundamental como predictor o en el diagnóstico precoz de esta patología (9).

Debido a la importancia en la morbilidad, altos costos en servicios de salud y rehabilitación que posee esta patología, es importante conocer de manera clínica y precoz su posible desarrollo silente. Por este motivo, la presente investigación buscó determinar la asociación entre la presencia del SF y la EAC en pacientes del Hospital I EsSalud – Octavio Mongrut Muñoz durante el año 2020.

2. OBJETIVOS

a) General:

- i. Determinar la asociación entre el signo de Frank (SF) y EAC en pacientes del Hospital I EsSalud – Octavio Mongrut Muñoz durante el año 2020.

b) Específicos:

- i. Describir las características clínicas de los pacientes con EAC.
- ii. Describir las características clínicas de los pacientes que tengan la presencia del signo de Frank.
- iii. Estimar asociaciones entre características clínicas y el signo de Frank.
- iv. Estimar asociaciones entre características clínicas y la EAC.

3. JUSTIFICACIÓN

a) Teórica

Según la OMS, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte en el mundo. Existen altas tasas de muertes por esta condición, siendo las

cardiopatías isquémicas responsables de un gran número de ellas. Por otra parte, la American Heart Association (AHA), también reporta altas tasas de adultos con diagnósticos de coronariopatías y paradas cardíacas súbitas, teniendo como principal responsable de morbi-mortalidad a la EAC. Esta situación no escapa al Perú, quién posee indicadores estadísticos importantes: se estima que la mortalidad cardiovascular para el 2025 sería de 86,1 por 100 000 habitantes; sin embargo, en el año 2016, solo la cardiopatía isquémica fue responsable de 74,3 por 100 000 habitantes. De esta manera es importante conocer las manifestaciones clínicas de la EAC puesto que en la mayoría de los casos la primera manifestación es un evento agudo o infarto agudo al miocardio (IMA). Por otro lado, existen signos clínicos precoces que podrían estar asociados a la etiología de la EAC como la aterosclerosis; sin embargo, existe un signo clínico poco estudiado en nuestro medio, subestimado por los médicos y que ha sido asociado a EAC en otras latitudes. El signo de Frank, surco de Frank, surco o pliegue diagonal del LO, podría desempeñar un papel importante en la semiología precoz de la EAC.

b) Práctica

La semiología es una de las principales herramientas de la medicina clínica, se basa netamente en la exploración del paciente solo a través de los sentidos del examinador. Así es como se pretende evaluar la presencia del SF en pacientes con EAC y estimar la asociación que podría existir entre ellos. De esta manera, dejar un precedente para que se realicen mayores estudios al respecto, evaluando el posible valor predictor o la relación con el nivel de gravedad de la EAC.

4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones del estudio se centraron en la dificultad de garantizar que los casos (pacientes con EAC) realmente padezcan la enfermedad. Las tecnologías actuales han dejado atrás a la angiografía coronaria para incluir nuevas técnicas diagnósticas como la Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la angiotomografía coronaria para el diagnóstico tanto de la EAC y la cardiopatía isquémica (10). Sin embargo, en el presente estudio se definió operacionalmente el diagnóstico de EAC con el antecedente de haber presentado un evento isquémico agudo o presentar actualmente un evento isquémico crónico, ambas constatadas por un cardiólogo. Esta limitación podría subsanarse argumentando que cuando un paciente tiene un evento coronario agudo (IMA, angina), los diagnósticos

cardiológicos son precisos y difícilmente hay lugar a dudas diagnósticas. De esta misma manera, si en un paciente hospitalizado se tenía alguna incertidumbre sobre el diagnóstico, la interconsulta y evaluación por cardiología aclaró el panorama.

En el caso del grupo control también se tuvo esta limitación al no poder garantizar que los pacientes post-operados no padezcan la enfermedad (EAC) debido a que esta puede estar desarrollándose de manera silente y aún no haber ocasionado un evento agudo. La evaluación cardiológica y anestesiológica fue indispensable en este grupo de pacientes, debido a que según el nivel de complejidad y la capacidad resolutoria del Hospital I EsSalud Octavio Mongrut Muñoz solo se intervienen quirúrgicamente a pacientes con Riesgo quirúrgico según Goldman I y II, y con riesgo anestesiológico ASA I y II (11); además, también se investigó el antecedente de EAC para reforzar la categorización como paciente “sano”.

En ambas situaciones, tanto en el grupo de los casos como en el de los controles, no se pudo someter a los pacientes ni a una prueba de SPECT ni a angiotomografía coronaria para demostrar la presencia o ausencia de la enfermedad.

Por otro lado, en cuanto a la valoración del signo de Frank, a pesar de que se sometió a una evaluación a doble ciego, tuvo ciertas limitaciones de tipo subjetivas. Estas se basaron en la variabilidad que existe entre la forma del LO en cada individuo y la edad en que cada uno de ellos comienza a desarrollar arrugas. Se han asociado a la raza, edad, estilo de alimentación, etc. (12).

5. MARCO TEÓRICO

a) Base teórica

Las enfermedades cardiovasculares son un grupo heterogéneo de desórdenes que afectan al corazón y los vasos sanguíneos. Entre ellos se incluye a la cardiopatía coronaria o enfermedad arterial coronaria (EAC) que es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la patología que afecta a los vasos sanguíneos que irrigan al corazón (13). Por otra parte, la American Heart Association (AHA) define la EAC como el proceso de formación de placas en las paredes de las arterias coronarias limitando el flujo sanguíneo a los músculos del corazón y que pueden conducir a un ataque cardíaco (14). Asimismo, la European Society of Cardiology (ESC) la caracteriza como el desequilibrio entre la demanda y el suministro de

sangre, relacionada con isquemia o hipoxia y que pueden estar generadas por ejercicio, estrés, emociones, así como espontáneamente (15).

La enfermedad coronaria constituye más de la mitad de los eventos cardiovasculares en varones y mujeres mayores de 75 años. En Estados Unidos, fue responsable de 1 de cada 7 muertes en el 2013, ascendiendo a un total de 370213 muertes en ese año. Según la Encuesta Nacional de Exámenes de Salud y Nutrición del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre de los Estados Unidos, para el 2012 la prevalencia de enfermedad coronaria fue 6,2% para adultos americanos mayores a 20 años, siendo 7,6% para varones y 5,0% para mujeres. Entre blancos no hispanos se estimó una prevalencia de 7,8% para varones y 4,6% para mujeres. Entre afroamericanos, la prevalencia fue de 7,2% en varones y 7,0% en mujeres. Según la base del 2014 de National Health Interview Study (NHIS), entre asiáticos se estimó una prevalencia de 3,3% para adultos mayores a 20 años. Además, la prevalencia de infarto de miocardio ascendía al 4,0% en varones y 1,8% en mujeres. De la misma manera, la AHA muestra proyecciones que estiman un incremento de la prevalencia de enfermedad coronaria para el 2030 de un 18%. Asimismo, la incidencia anual estimada de casos nuevos y recurrentes de infarto de miocardio es de 550 000 y 200 000 casos respectivamente, por datos similares se calcula que cada 42 segundos un americano sufre un infarto de miocardio, con una edad promedio de 65,1 años en varones y 72,0 años en mujeres (16).

En Latinoamérica, las enfermedades cardiovasculares también constituyen la principal causa de muerte. Además, existe información que revela que la mortalidad por síndrome coronario agudo en Latinoamérica es mayor que en los países desarrollados. Datos de la OMS indican que esta región atraviesa una epidemia de enfermedades cardiovasculares debido a múltiples factores. Entre ellos destaca la transición epidemiológica caracterizada por el incremento en la expectativa de vida, trayendo como consecuencia mayores periodos de exposición a factores de riesgo cardiovascular como sobrepeso, dislipidemia, diabetes mellitus y factores infecciosos como enfermedad de Chagas y fiebre reumática. Todos estos factores convierten a Latinoamérica en la región del mundo con mayor carga de riesgo y que si no se establecen medidas para su control o prevención, en los siguientes 30 años

el número de muertes atribuidas a enfermedad cardiovascular incrementará en más del 200% (17).

Según el informe “Indicadores básicos 2019: Tendencias de la salud en las Américas” de la OPS, la mortalidad por ENT en América Latina en el 2016 ascendió a 452,7 por 100 000 habitantes; de ellos la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón fue de 87,8 por 100 000 habitantes (112 por 100 000 habitantes en el caso de hombres y 67,9 por 100 000 habitantes en el caso de mujeres). En Bolivia, la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón fue de 103,8 por 100 000 habitantes (hombres: 123,9 por 100 000 habitantes; mujeres: 85,2 por 100 000 habitantes). En Colombia, fue de 110,2 por 100 000 habitantes (hombres: 143,0 por 100 000 habitantes; mujeres: 83,8 por 100 000 habitantes). En Venezuela, 126,1 por 100 000 habitantes (hombres: 174,5 por 100 000 habitantes; mujeres: 87,5 por 100 000 habitantes). En Ecuador, 60,4 por 100 000 habitantes (hombres: 75,3 por 100 000 habitantes; mujeres: 47,2 por 100 000 habitantes). En Chile, 48,4 por 100 000 habitantes (hombres: 66,7 por 100 000 habitantes; mujeres: 33,5 por 100 000 habitantes). En Argentina, 74,2 por 100 000 habitantes (hombres: 103,0 por 100 000 habitantes; mujeres: 52,5 por 100 000 habitantes) (5). Otro estudio en Colombia reveló que el 28,7% de las muertes son de causa cardiovascular, predominando en varones la enfermedad coronaria asociada a enfermedad cardíaca isquémica (18).

En el Perú, según informes del 2010 de la Organización Panamericana de la Salud, se estimó que la mortalidad prematura por enfermedades cardiovasculares en hombres ascendió a 16% y en mujeres ascendió a 15% del total de muertes para el grupo etario de 30 a 69 años. De estas, el 31% en hombres y 20% en mujeres constituyeron enfermedades isquémicas del corazón para el mismo grupo etario (4). Posteriormente, el informe del 2019 revela que el Perú tendría una mortalidad por enfermedad isquémica del corazón de 74,3 por 100 000 habitantes (92 por 100 000 habitantes en el caso de hombres y 58,5 por 100 000 habitantes en el caso de mujeres) (5).

Por otro lado, el actual Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, en una publicación llevada a cabo en el 2013, en ese entonces Dirección General de Epidemiología, mostró que las principales causas de muerte en el Perú fueron las enfermedades infecciosas y parasitarias (19,5%), seguidas de

las enfermedades neoplásicas (19,2%) y las enfermedades cardiovasculares (18,2%). Este esquema no tuvo mayores variaciones con respecto al informe del 2006; sin embargo, se evidenció un importante aumento de 2,4% de las enfermedades cardiovasculares como causa de muerte. Asimismo, revisando las causas de muerte específicas en el informe del 2013, se encontró que las enfermedades isquémicas del corazón constituyeron el 4,8% del total de muertes. Para la etapa de la vida adulto mayor (60 años a más), las enfermedades cardiovasculares ocuparon el primer lugar como causa de muerte (838,13 defunciones x 10⁵ habitantes), desplazando a las enfermedades infecciones y parasitarias que ocuparon el primer lugar en el informe del 2007. En cuanto a causas específicas de muerte para este grupo etario, la enfermedad isquémica del corazón fue responsable del 5,7% del total de muertes (19). La misma institución en una publicación del 2018, reveló datos estadísticos comparando la mortalidad por causas específicas entre los años 1986 y 2015 en el que se evidencia que la enfermedad isquémica del corazón pasó del quinto lugar en el año 1986 al cuarto lugar en el año 2015 (20)

La aterosclerosis es el proceso principal por el cual se desarrolla la enfermedad arterial coronaria. Las paredes arteriales se engrosan debido al depósito de colesterol LDL que es fagocitado por los macrófagos, un tipo de células blanca del sistema inmune del cuerpo. Una vez que los macrófagos han fagocitado los depósitos de colesterol, toman el nombre de células espuma debido a la apariencia que poseen. A medida que se reclutan más células espuma se forman estrías grasas entre la íntima y la media, hasta convertirse en placas que empujan la íntima hacia el lumen, estrechando el flujo sanguíneo al corazón. Esta placa desarrolla un revestimiento fibroso en sus bordes externos; sin embargo, si se sigue depositando y reclutando células espumas dentro de la placa, el revestimiento externo puede debilitarse y eventualmente romperse. De este modo, las arterias pequeñas distales a la placa pueden bloquearse rápidamente. Con el tiempo, un coágulo puede desarrollarse en el sitio de la ruptura de la placa y bloquear completamente la arteria, constituyendo de este modo un episodio de desequilibrio entre la demanda y el suministro de oxígeno y nutrientes para el miocardio (21)(15).

Se describen también alteraciones genéticas que pueden estar relacionadas con el desarrollo de enfermedad arterial coronaria como el polimorfismo rs1799983 del gen

que codifica a la enzima óxido-nítrico sintasa de tipo endotelial, debido a que esta enzima está involucrada en la síntesis de óxido nítrico por conversión de L-arginina en L-citrulina. El óxido nítrico es responsable de la vasodilatación e inhibición de la adherencia de leucocitos y plaquetas al endotelio vascular (22).

La enfermedad arteria coronaria suele ser asintomática, teniendo como primera manifestación un evento agudo como un infarto de miocardio. Este último presenta los siguientes síntomas: dolor o molestias en el pecho, en los brazos, hombro izquierdo, mandíbula o espalda. También puede haber dificultad para respirar, náuseas y/o vómitos, mareos y/o desmayos, sudoración fría y palidez. Siendo la dificultad para respirar, náuseas y/o vómitos y el dolor en la mandíbula y/o espalda los síntomas más frecuentes en las mujeres (13). Además, están descritos los síntomas atípicos sobre todo en este grupo de pacientes. Tales como indigestión, palpitaciones, náuseas, entumecimiento de manos e inusual fatiga. Esto se suma a que, a pesar de que se esté desencadenando un proceso isquémico de miocardio, hay cierto porcentaje de pacientes que no presentan dolor de pecho como síntoma característico. Esto tiene como consecuencia un grupo subdiagnosticado en el que es menos probable realizar una terapia de reperfusión (23).

Sin embargo, la aterosclerosis o sus otros factores de riesgo pueden generar signos clínicos que usualmente pasan desapercibidos por el personal de salud que realiza el examen físico. Entre ellos se encuentran los xantomas, el xantelasma, el arco corneal, la acantosis nigricans y el SF.

Los xantomas se caracterizan por ser pápulas o placas cutáneas de color amarillento y están relacionados con dislipidemia. Son clasificados como eruptivos, planos, tuberosos y tendinosos. Los de tipo eruptivo son los más frecuentes y están relacionados con hipertrigliceridemia; aparecen en nalgas y extremidades en forma de cúmulos de pápulas amarillentas con bordes eritematosos. En cuanto a los xantomas planos es común encontrarlos en pliegues palmares, región superior del tronco y cara y podrían tener relación con hiperlipidemia; sin embargo, también han sido descritos en casos de mieloma múltiple. Los xantomas tuberosos también han sido relacionados con valores séricos elevados de triglicéridos y, en algunas ocasiones, con valores elevados de colesterol. Por último, los xantomas tendinosos aparecen en el tendón de Aquiles y en los tendones extensores de los dedos

(Harrison). El xantelasma parpebrarum es una forma de xantoma que aparece en los párpados y está asociado con depósito de colesterol. Ambos, Xantomas y xantelasma, han reportado una asociación significativa con enfermedad cardiovascular y cardiopatía isquémica (24).

Fue Virchow en el siglo XIX quien sugirió la asociación entre el arco corneal con la ateroesclerosis. El arco corneal está formado por un depósito de lípidos en el estroma corneal, por lo general bilateral, siendo más visible en la zona periférica por tener perfusión más elevada. Sin embargo, también se describió su aparición en sujetos con hiperlipidemia, DM, consumidores activos de tabaco, alcohólicos crónicos, pacientes con HTA y ancianos (25).

La acantosis nigricans se caracteriza por lesiones aterciopeladas, simétricas, hiperocrómicas, que suelen evidenciarse en zonas de flexuras tales como axilas, región inguinal, región poplíteas, cubitales y en la zona umbilical. Son menos frecuentes en zona periorbicular, región mamaria, palmas y plantas de manos y pies, plantas de pies, mucosa oral o genital. Suelen manifestarlo sujetos insulinoresistentes. Está descrito que, en la hiperinsulinemia, esta se une al receptor del factor de crecimiento similar a la insulina, expresados en fibroblastos y queratinocitos, produciendo hiperplasia y pigmentación oscura de la piel. Asociado principalmente a pacientes pre-diabéticos y diabéticos, también se ha descrito su relación con enfermedades cardiovasculares (26).

El signo de Frank, surco o pliegue diagonal de la oreja es una hendidura diagonal que se inicia en el borde inferior del trago y se dirige con una angulación de aproximadamente 45 grados hacia el borde posterior del lóbulo del pabellón auricular (fig. 1). Fue descrito en 1973 por el Neumólogo Sanders T. Frank quien, mediante una carta al editor publicada en New England Journal of Medicine, describió a un grupo de pacientes entre 20 y 60 años que visitaron su consultorio en Covina, California. Estos presentaron, además de la hendidura diagonal auricular y que usualmente fue en ambos lóbulos, dolor precordial, cambios isquémicos en el EKG y EAC confirmada con angiografía. (27)(28)(26).

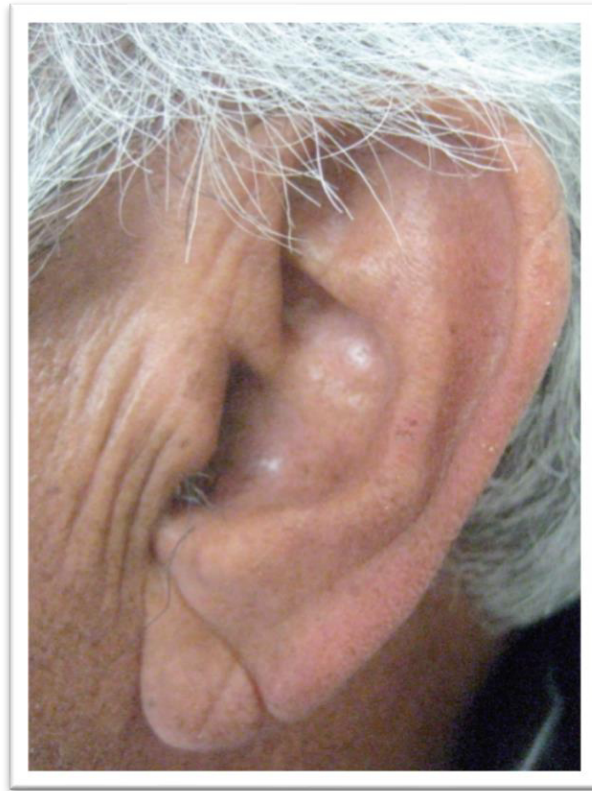


Figura 1: Signo o surco de Frank o pliegue del LO (29) *(fuente: Friedlande)*

Ya se había realizado una descripción histórica de esta alteración anatómica en las esculturas que se conservan del emperador romano Adriano, como las que se encuentran en el Metropolitan Museum de Nueva York, en el Museo del Prado y en el Museo Arqueológico de Atenas en el que se aprecian los pliegues auriculares bilaterales en el emperador quien se sospecha que falleció por enfermedad coronaria y falla cardíaca (30)(31)(32).

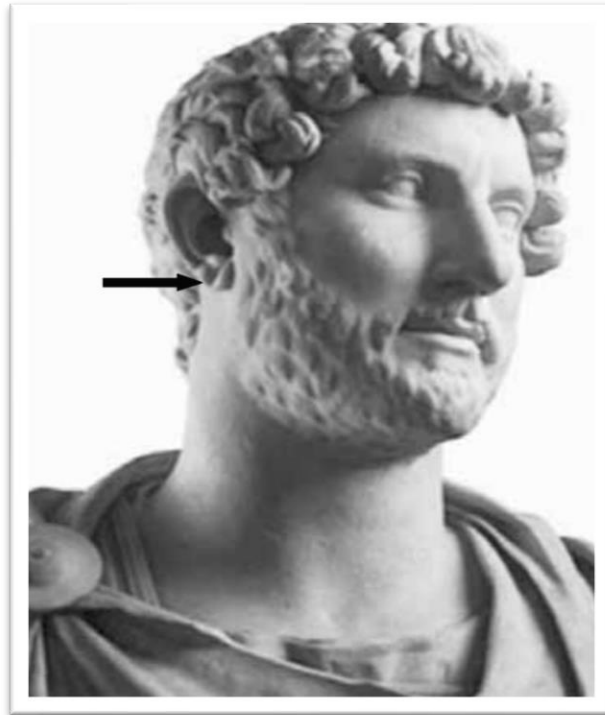


Figura 2: Escultura del emperador Adriano. Presencia del SF (31) (*fuentes: Carrillo*)

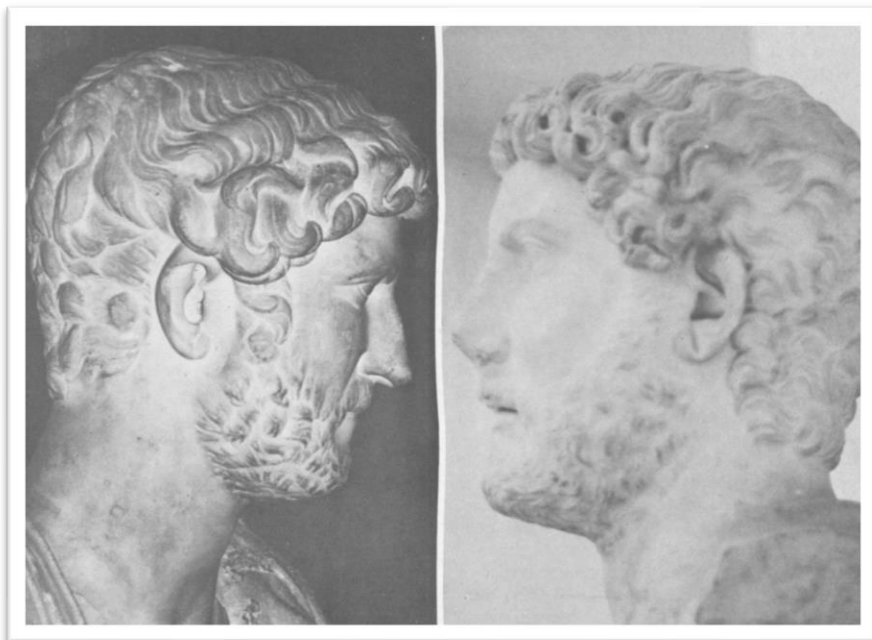


Figura 3: Busto del emperador Adriano en el Museo Nacional Romano donde se evidencia la presencia del SF (32) (*fuentes: Petrakis*)

Los datos publicados recientemente han sugerido que el estrés oxidativo de los free radicals podría ser intervenir en el mecanismo que vincule los signos cutáneos con las enfermedades cardiovasculares. El estrés oxidativo de los radicales libres, constituye un mecanismo importante en la aterogénesis, se potencia en los melanocitos del folículo capilar y conduce a su envejecimiento prematuro selectivo ya la apoptosis (33). Un mecanismo similar podría estar involucrado en la patogénesis del daño cutáneo, o SF, activando las metaloproteinasas que descomponen el colágeno tipo I. El estrés oxidativo de los radicales libres es uno de los mecanismos principales en el acortamiento de los telómeros, que representan el "reloj biológico" de la célula. El acortamiento telomérico en los glóbulos blancos podría evidenciar la carga acumulada del estrés oxidativo y los mediadores inflamatorios en la vida de una persona. Una estrecha relación entre el tamaño de los telómeros en los glóbulos blancos y células vasculares confirma que el acortamiento de los telómeros leucocitarios podría ser un marcador útil del envejecimiento vascular precoz (34).

En los años setenta se postuló que el SF y la EAC se presentaban simultáneamente porque el LO y el corazón eran suministrados por "arterias terminales" sin posibilidad de circulación colateral. Otros sugirieron que la pérdida y degeneración generalizada de la elastina en las fibras elásticas observadas en las muestras de biopsia tomadas de los lóbulos de las orejas de las personas afectadas con EAC reflejaban la enfermedad microvascular que también estaba presente en el lecho coronario; sin embargo, en un estudio histológico separado, los cambios degenerativos en los lóbulos de la oreja de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio fatal no se pudieron identificar (35).

Asimismo, se realizaron estudios en los que se buscó determinar las características histológicas y capilaroscópicas del área del lóbulo del pabellón auricular de pacientes con y sin SF. Al observar al microscopio con un aumento de 1,25x y la tinción de hematoxilina-eosina (HE) se evidenció que estos estaban constituidos por tejido epitelial estratificado separado del tejido conectivo por una membrana basal (MB) festoneada (Figura 4). En el tejido conectivo se apreciaron prolongaciones fibrosas de forma de aristas que partían de la MB y conformaban tabiques de tejido adiposo; en la zona periférica se reconocieron folículos pilosos y escasos vasos sanguíneos, a su vez, en la parte central aparecieron vasos de mayor tamaño que

acompañaban a los adipocitos. Usando la tinción tricrómica de Masson se observaron las estructuras similares, sin embargo, las glándulas y los compartimentos fibrosos formados por fibras de colágeno fueron más marcados (Figura 5). Por último, utilizando la tinción de orceína, los tabiques descritos fueron más evidentes (Figura 6). Por otra parte, la histología con HE de los lóbulos sin SF evidenciaron el epitelio, la MB festoneada, tejido conectivo y los anexos cutáneos (Figura 4). A lo largo del tejido conectivo se apreció un tabique fibroso grueso que separó en dos a los cúmulos de grasa (Figura 4; Figura 7). Cuando utilizaron la tinción tricrómica de Masson, confirmaron que el tabique estaba formado por colágeno en mayor cantidad en comparación con el análisis de las fibras elásticas utilizando tinción de orceína (Figura 5 y Figura 6).

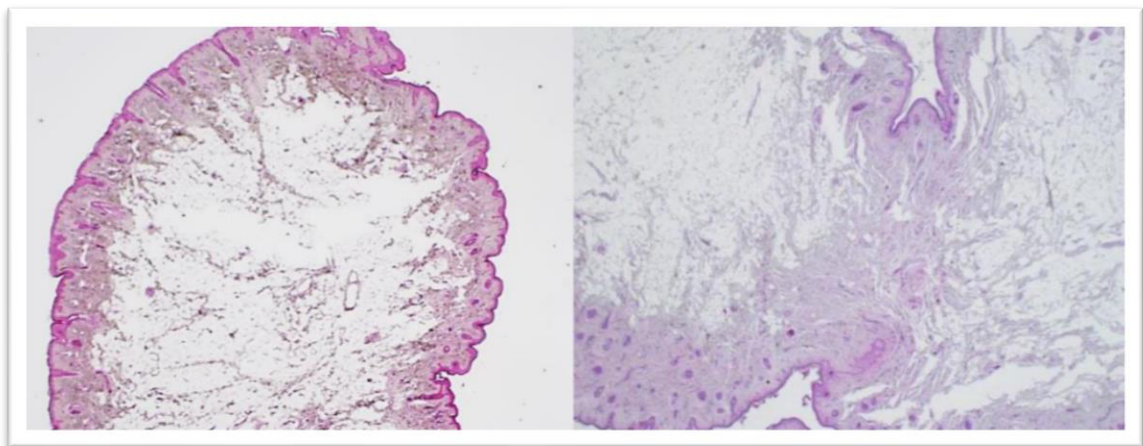


Figura 4: LO. HE 1.25X. SF ausente (izquierda). SF presente (derecha). *(fuente: Fernández-Ascariz)*

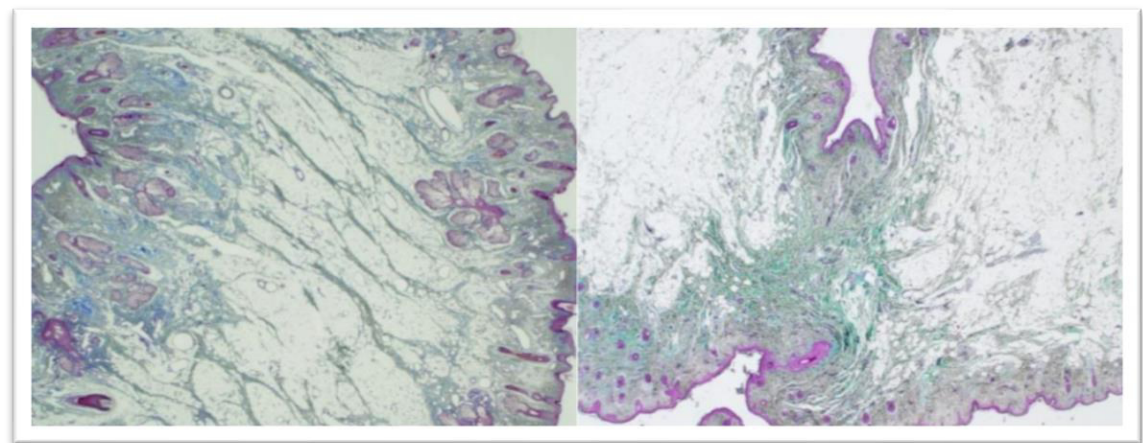


Figura 5: LO. Tinción tricrómica de Masson 1.25X. SF ausente (izquierda). SF presente (derecha). *(fuente: Fernández-Ascariz)*

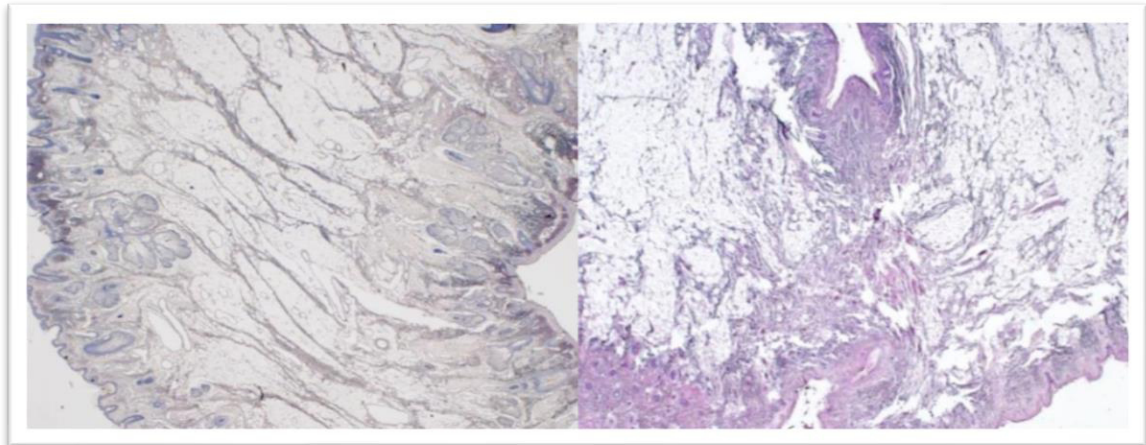


Figura 6: LO. Tinción de Orceína 1.25X. SF ausente (izquierda). SF presente (derecha). *(fuente: Fernández-Ascariz)*

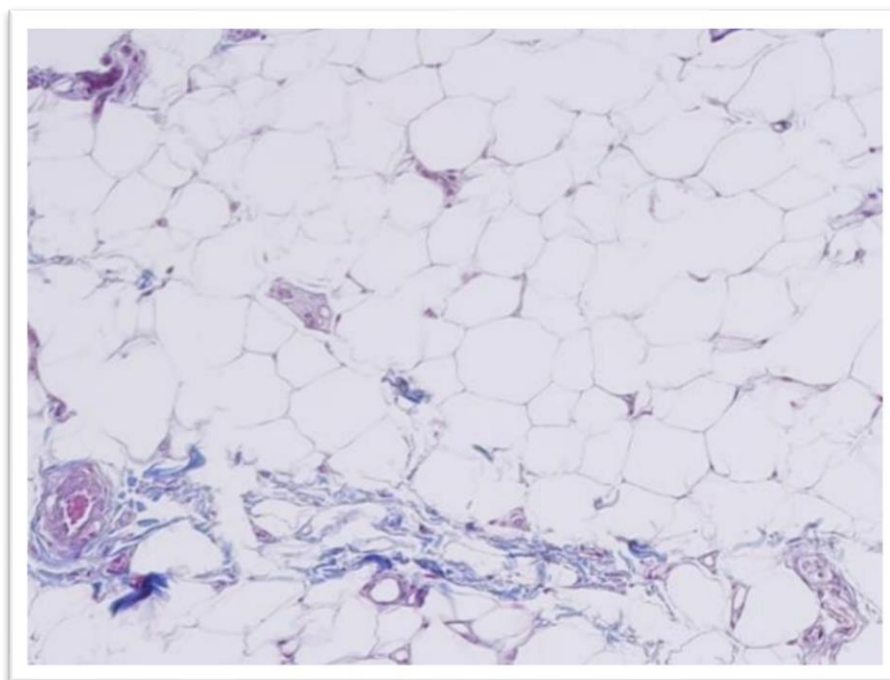


Figura 7: LO. Tinción tricrómica de Masson 10X. Redistribución de la grasa. SF presente. *(fuente: Fernández-Ascariz)*

En cuanto a la capilaroscopia, se evaluaron las áreas correspondientes a los lóbulos de la oreja en pacientes sin SF y en zonas alejadas al SF en pacientes con este signo presente. En ambos casos se evidenció que casi todo el campo estuvo conformado por una red capilar con aspecto reticular y algunos en forma de bastón (figura 8 y figura 9).

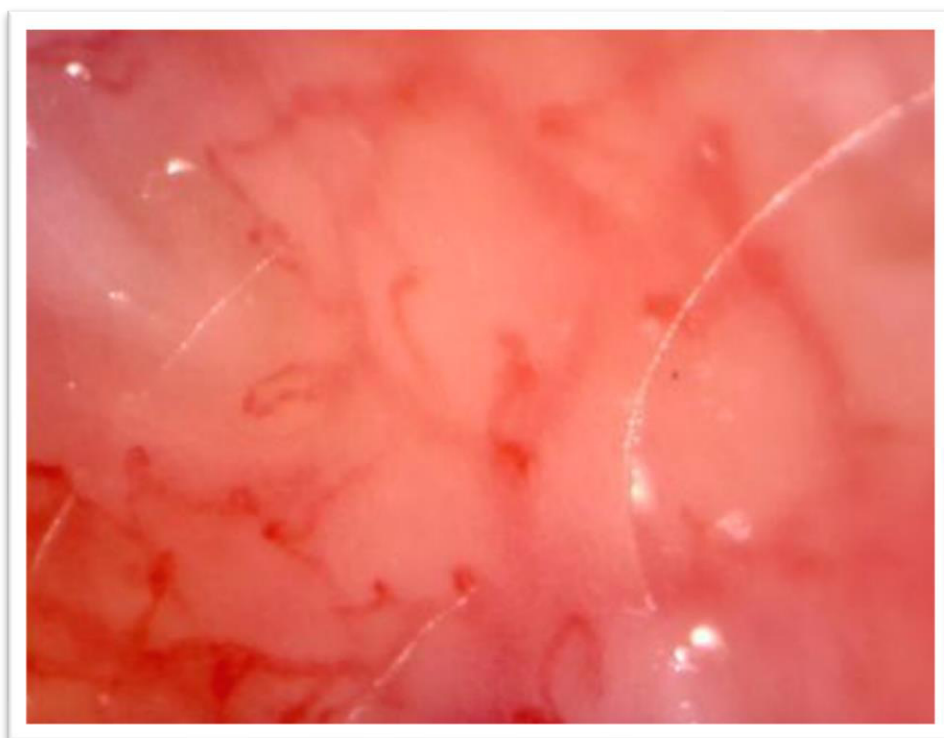


Figura 8: LO. Capilaroscopia de paciente sin presencia del SF. (*fuentes: Fernández-Ascariz*)



Figura 9: LO. Capilaroscopia en área alejada al SF. (*fuentes: Fernández-Ascariz*)

Sin embargo, cuando se realizó la capilaroscopia en la zona correspondiente al SF, se observó un tejido de tipo nacarado pálido, con disminución de las estructuras vasculares y ausente en algunas áreas (figura 10) (36).



Figura 10: LO. Capilaroscopia zona correspondiente al SF. (fuente: *Fernández-Ascariz*)

b) Antecedentes

En 1973, el Neumólogo Sanders T. Frank describió, en su consulta de Covina – California, a un grupo de 20 pacientes entre 20 y 60 años con un pliegue usualmente bilateral en el LO al cual designó como Signo de Frank (SF). Estos pacientes presentaron como manifestaciones: angina, cambios isquémicos evidentes por electrocardiograma y enfermedad coronaria confirmada por angiografía (28).

En 1974, Lichstein et al. Realizaron el primer estudio controlado que examinó la relación entre el SF y EAC llevado a cabo en una unidad de cuidados coronarios de EE. UU. Encontraron que el 47% de 531 pacientes de Nueva York que tenían infarto agudo de miocardio tenían el SF (unilateral o bilateral), que era significativamente mayor que el 30% observado entre 305 pacientes del grupo control de la misma edad sin evidencia clínica de EAC ($p < 0.001$) (37).

Posteriormente, Petrakis y Koo en 1980, describieron la prevalencia del SF en varios grupos categorizados por su raza. utilizando fotografías de fichas policiales. Ellos encontraron un aumento relacionado con la edad en hombres blancos, negros y latinoamericanos, mas no aumentó entre chinos y hawaianos-samoanos (38).

En el mismo año, Petrakis realizó una investigación histórica con carácter médico sobre el emperador romano Adriano. Sugieren que la muerte del emperador pudo ser causa de la aterosclerosis coronaria. Sin información adicional sobre la naturaleza clínica y física de la condición de Adriano y en ausencia de resultados modernos de pruebas de laboratorio, resultó imposible asegurar la verdadera enfermedad de Adriano. Sin embargo, la evidencia literaria y escultórica clásica en la que se evidencia el SF, combinada con hallazgos clínicos y epidemiológicos recientes ayudaron a predecir la posible presencia de enfermedad coronaria. (32)

No fue hasta el año 2015, en el que Gargantilla publica una carta al editor donde se hace referencia al análisis de la novela *Mémoires d'Hadrien*, de Marguerite Yourcenar, para hacer mención de las características clínicas que presentaba el emperador Adriano. Entre ellas edemas en miembros inferiores, ortopnea y el signo de Frank, tal y como se evidencia en las esculturas presentes en el Metropolitan Museum de Nueva York, en el Museo del Prado y en el Museo Arqueológico de Atenas (30).

Ante la duda de la validez y utilidad del SF, en 1983 Overfield realizó un estudio en el que incluyó a 324 adultos sanos divididos en tres grupos raciales: esquimales del suroeste de Alaska (70), navajos (167) y blancos (87). Observó que los pliegues se desarrollaban a medida que los sujetos envejecían y que el pliegue estaba relacionado con la forma del LO. Además, postularon que la edad de aparición del pliegue varía según la raza y que las frecuencias de aparición de diferentes formas de LO difieren según la raza. Por último, sugirieron que los futuros estudios sobre el SF incluyan a las variables de edad, raza y forma del LO (12).

En el año 1987, Brady publicó un estudio prospectivo de 261 hombres sometidos a arteriografía coronaria para evaluar la asociación del pliegue del LO con la presencia y extensión de la EAC. Se observó un pliegue positivo en el LO en el 67% de esta población. Al examinar la presencia de EAC en hombres con y sin el SF, el 85% de aquellos con y el 85% de aquellos sin SF mostraron algún grado de EAC. Dado que la prevalencia del SF aumentó con la edad avanzada, examinaron las tasas de prevalencia específicas de edad de EAC en hombres con y sin SF y no se encontraron diferencias significativas en esas tasas. Concluyeron que la asociación

entre el SF y la EAC se debe al hecho de que la prevalencia del SF y la EAC aumentan con la edad (39).

Erik Edston en el 2016, publicó un estudio de 520 casos de autopsia forense, en el que estudiaron y fotografiaron los lóbulos de las orejas antes de la autopsia, y observaron la existencia del SF en el 55% de cadáveres. En cada caso, evaluaron la causa de la muerte, el grado de aterosclerosis coronaria, aortosclerosis y cerebroesclerosis, así como los pesos del corazón, los riñones y el bazo. También el índice de masa corporal (IMC), el grosor de la grasa abdominal, la calvicie y el vello excesivo en el meato externo de las orejas externas. Encontraron que la SF estaba fuertemente correlacionada con EAC en varones y mujeres ($P < 0.0001$); sin embargo, con muerte súbita cardíaca (MSC) solo en varones ($P = 0.04$). El SF tuvo una sensibilidad del 75% y el valor predictivo positivo (VPP) fue del 68%. En individuos menores de 40 años, el VPP llegó a ser del 80%. Utilizando el análisis de regresión logística múltiple, descubrieron que el SF es el factor de riesgo independiente más fuerte para EAC y MSC, aparte de la edad y el IMC (ambos sexos), así como la calvicie y el cabello en el meato externo (en los hombres). Concluyeron que, en una población de pacientes similar, el SF podría ser especialmente útil en la detección de EAC prematura en individuos más jóvenes (40).

Un año después, en el 2007, Celik publica un estudio en el que buscaba evaluar la relación entre el SF y el espesor de la íntima media carotídea (IMT por sus siglas en inglés). La población de estudio fue seleccionada prospectivamente de sujetos aparentemente sanos. Sesenta y cinco sujetos consecutivos con SF y 65 sujetos control por edad y sexo sin SF se incluyeron en este estudio. Estos fueron examinados por ultrasonido para medir el IMT en la pared más alejada de la arteria carótida común. Los sujetos con SF tenían una IMT carotídea significativamente mayor en comparación con los sujetos control sin SF ($0,88 \pm 0,14$ versus $0,69 \pm 0,14$ mm, respectivamente, $p = 0,0001$). Encontraron una asociación independiente entre el SF y IMT en el análisis de regresión logística multivariado. También, detectaron una correlación positiva significativa entre la presencia de SF y el IMT carotídea ($r = 0.558$, $p = 0.0001$). Concluyen que demostraron por primera vez una asociación entre el aumento del IMT carotídea y el SF en sujetos aparentemente sanos. (41)

Lamot y Lonegro en el mismo año, realizaron un estudio en el que tuvieron como objetivo determinar la utilidad del SF con respecto a la EAC. Evaluaron 104 sujetos del rango etario de 30 a 80 años a los que clasificaron según edad y sexo. Cuarenta y nueve pacientes tuvieron EAC diagnosticada por angiografía coronaria (arteria con obstrucción mayor al 70%) y/o gamagrafía de perfusión al músculo cardiaco con Talio 201; y un grupo control de cincuenta y cinco pacientes asintomáticos, con electrocardiograma normal. Dentro de los resultados, el SF tuvo una sensibilidad de 61.2%, especificidad de 78.2%, VPP de 71.4% y VPN de 69.3%. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el SF y la EAC. Además, consideraron que el SF podría tener utilidad clínica sobre todo en pacientes entre 30 y 60 años (42).

En el 2010, Raúl Carrillo publicó un caso clínico sobre un paciente de 80 años de edad quien fue hospitalizado en UCI por una enfermedad pulmonar intersticial. El paciente tenía antecedentes de EAC, por lo que fue sometido a cateterismo coronario con colocación de stent. En el examen físico se evidenció la presencia bilateral del SF que se iniciaba en la base del conducto auditivo (31).

Friedlander publicó dos revisiones (2010 y 2012) sobre el SF y EAC concluyendo que si bien se necesita más investigación en esta área, sería prudente para los profesionales que trabajan en el área oral y maxilofacial, realizar un examen físico prequirúrgico/ preanestésico para observar los oídos de sus pacientes por la presencia del SF y, en junto con el historial médico, signos vitales y radiografía panorámica, formular una completa evaluación de riesgos y determinar si se indican pruebas diagnósticas adicionales para evaluar la EAC o de carótidas. (29) (35)

En el año 2012, Damir Fabijanic publicó un estudio caso-control que incluyó a 842 hombres menores de 60 años ingresados por primer infarto de miocardio no fatal y 712 controles ingresados con diagnóstico de origen no cardiaco sin signos clínicos de EAC, examinaron la asociación de signos dermatológicos como el SF, calvicie parietal, presencia de canas y arrugas en la piel, con riesgo de infarto de miocardio. Todos los signos fueron más comunes en los casos en comparación con los controles, mientras que la calvicie parietal y el SF fueron los más fuertes predictores de infarto de miocardio. Por estos resultados sugieren que no se dejen de lado otros indicadores dermatológicos de riesgo cardiovascular. Además, mencionan que las

presencia del SF podría ser un marcador dermatológico independiente de aterosclerosis, incluso en pacientes sin factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares clínicamente expresadas. Por último, concluyen que los indicadores dermatológicos mencionados, evidencia de envejecimiento biológico prematuro, deberían investigarse con más profundidad y considerarse junto a los factores de riesgo tradicionales al momento de la evaluación cardiovascular y enfoque diagnóstico de algunos pacientes (43).

Para el año 2013, Sergio Benavente, en un estudio de Casos y Controles en el que incluyó a 304 pacientes varones mayores de 60 años, buscó determinar la prevalencia del SF en una población de riesgo cardiovascular elevado, hospitalizada en el Hospital El Pino en Chile., y así conocer su comportamiento en relación con la EAC y Accidente Cerebrovascular (ACV). Dividió la muestra según relación caso/control de 1/1 en dos grupos a los cuales evaluaron retrospectivamente de acuerdo con la presencia o ausencia del SF mediante fotografía. El primer grupo fue sometido a angiografía coronaria y el segundo grupo, a tomografía computarizada cerebral. Dentro de los resultados, la prevalencia de SF en los casos fue 56,96%, mayor que en los controles (43,04%) ($p < 0,01$). El OR del SF con respecto a la EAC fue de 2,79 [IC 95% 1,14–6,83] ($p < 0,03$), y el OR del SF con respecto al ACV fue de 2,55 [IC 95% 1,19–5,48] ($p < 0,02$). Concluyen que se detectó una asociación positiva y significativa entre el SF y la EAC y ACV. (44).

También en el 2013, Zapata-Wainberg también describió un caso clínico sobre un hombre de 84 años hipertenso, diabético y con hipercolesterolemia que se presentó a emergencias con un cuadro clínico caracterizado por dificultad visual de 6 horas. El examen físico reveló una hemianopsia homónima derecha y ningún otro hallazgo neurológico relevante. Se observó el SF bilateral. La tomografía computarizada reveló un infarto occipital subagudo en el territorio de la arteria cerebral posterior izquierda, así como muchas otras lesiones isquémicas antiguas (45).

Buller y García, a su vez describieron en el 2014 el caso de un paciente de 58 años en el que observaron el SF bilateral y con clínica de dolor torácico atípico de larga evolución, asociado a factores de riesgo cardiovascular (HTA, dislipidemia, IMC = 31) y diagnosticado de depresión. Fue sometido a un cateterismo cardiaco en el que se evidenció una enfermedad severa de la arterial circunfleja derecha media,

posterior a ello se le colocó un stent farmacoactivo. Concluyen resaltando la importancia del SF desde la Atención primaria para valorar a probables cardiopatas (27).

En el 2014 también, Paz y Bernal realizaron una revisión de la información disponible en ese momento sobre el SF y su relación con la enfermedad coronaria. Llegaron a la conclusión que la presencia del SF sobre todo cuando su presentación es en ambas orejas, no se debe interpretar como una variante anatómica o una simple casualidad clínica sino como una anomalía que podría ser un “marcador cutáneo” de EAC, sobre todo en los pacientes sin sintomatología. Mencionan también que el SF podría deberse tanto a la aterosclerosis como a la edad avanzada, por ello se requerirían mayores estudios de asociación controlando estas variables y mejorando el enfoque diagnóstico de los pacientes. Por último, hacen hincapié en que el SF no debe reemplazar la historia clínica y examen físico detallados, además de métodos diagnósticos auxiliares actuales para la EAC (21).

En el mismo año, Ersilia Lucenteforte publicó un estudio cuyo objetivo fue realizar una evaluación exhaustiva y un metanálisis de la evidencia disponible sobre el rol que desempeña el SF como marcador de EAC, explorando índices estadísticos como la sensibilidad, la especificidad y los odds ratios de diagnóstico. Acudieron a la base de datos PUBMED utilizando los siguientes términos: (“ear lobe”[tiab] OR “earlobe”[tiab]) AND “crease”[tiab], incluyendo a artículos originales escritos en chino, francés, alemán, inglés, italiano y español, los cuales abordaron temas relacionados con la presencia o no del SF y la presencia o no de la EAC. Tomando una muestra final de 37 estudios diferentes, definieron a los pacientes con EAC como casos y los pacientes sin EAC como controles, de esta forma abarcaron más de 31 100 sujetos, en el que, según el metanálisis se esperaba que el 62% de los pacientes con EAC tenga el SF presente, mientras que el 67% de pacientes sin EAC no tendrían el SF. Además, observaron que el riesgo de EAC fue 3.3 veces mayor en pacientes con SF en comparación con aquellos sin SF. Hubo una mayor tendencia de riesgo en mujeres, en pacientes menores de 60 años, no diabéticos y en pacientes hipertensos, aunque estas diferencias no fueron significativas estadísticamente. La sensibilidad más baja (51%) se encontró en un estudio de 415 pacientes ingresados al departamento de cardiología para una angiografía coronaria. Este mismo estudio, además informó la especificidad más alta (85%). La

mayor sensibilidad (85%) fue informada por un estudio de 530 pacientes sometidos a cirugía electiva. Ante los diversos resultados e incertidumbre sobre el origen fisiopatológico del SF, plantearon la hipótesis que, en condiciones patológicas de aterosclerosis crónica, los tejidos del LO padecen una disminución de suministro de oxígeno, similar a lo que sucede en el miocardio consecuencia de una EAC, esto conllevaría a la destrucción de las fibras elásticas y a un remodelamiento del tejido, formando un tabique que da lugar al SF. Por último, concluyen que los datos del metanálisis respaldan la hipótesis de que el SF podría ser un marcador para EAC (sensibilidad 62% y especificidad 67%); sin embargo, sugieren mayores estudios para establecer los mecanismos etiopatogénicos que estarían involucrados en el desarrollo del SF durante el curso de la EAC, así como para definir su relación con otros factores asociados de riesgo cardiovascular (46).

Por otra parte, Xing-li Wu también en el 2014, publicó una cohorte en la que se investigó 449 chinos, 250 casos con EAC y 199 sin EAC, quienes fueron certificados por angiografía coronaria. Las diferencias características y la relación de SF con el EAC se evaluaron mediante pruebas de Chi-cuadrado y t de student. Realizaron la regresión multivariada para ajustar los factores de confusión y el modo ROC se utilizó para detectar el rendimiento predictivo para EAC. La prevalencia de SF fue 46.2% en aquellos sin EAC y 75.2% en aquellos con EAC ($P < 0.001$). Los pacientes con SF tuvieron más vasos estenóticos y una mayor prevalencia de estenosis coronaria y significativa que aquellos sin SF ($P < 0.001$). La sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) para el SF para diagnosticar EAC en toda la población fueron 0.752, 0.538, 0.671 y 0.633 respectivamente. La sensibilidad más alta y los VPP se encontraron en hombres, la sensibilidad más baja y la VPP más alta en el grupo de menores de 45 años, y la especificidad y VPP más bajas en el grupo de mayores de 75 años. Después de ajustar las variables edad, sexo y los factores de riesgo tradicionales, el SF siguió siendo un predictor positivo de EAC (OR, 3.408; IC del 95%: 2.235-5.196; $P < 0.001$), pero no para HTA, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. El análisis ROC mostró que el área bajo la curva era 0.645 (IC 95% 0.593-0.697, $p < 0.001$). El estudio mostró una asociación significativa entre la SF y EAC independiente de los factores de riesgo cardiovasculares (47).

En el 2015 se publicó una revisión de Agouridis et al. sobre el SF y EAC, concluye que se necesitan estudios clínicos a gran escala para llegar a conclusiones más sólidas sobre la importancia clínica de la SF como predictor de EAC. Además, sugiere que los estudios futuros deberían considerar las variables de edad, raza y forma del LO, así como abordar características comunes involucradas en la patogénesis de SF y EAC, ya que se sabe poco en este campo. También propone que los estudios de cohorte prospectivos deberían hacer un seguimiento de los pacientes recién diagnosticados con EAC y observar cualquier cambio en los lóbulos de sus orejas a medida que la enfermedad progresa. Por último, menciona que no pueden afirmar con certeza que el SF representa un marcador de EAC; sin embargo, sugieren que los pacientes con SF pueden beneficiarse de ser monitoreados más de cerca por la posible presencia de EAC (9).

Roberto Rangel et al. En el 2016 publicaron un caso clínico sobre un paciente hospitalizado por infección de vías respiratorias bajas a quien luego de la anamnesis y exploración física respectiva, advirtieron la presencia del SF bilateral. Además, observaron que el electrocardiograma presentó cambios compatibles con una cardiopatía isquémica antigua de cara inferior. Por último mencionaron que el caso descrito era compatible con los casos descritos en la galería de imágenes clínicas de la New England Journal of Medicine (48).

En el 2019, Baboujian publicó otro caso clínico acerca de un ex fumador de 83 años quien presentó disnea progresiva y tos seca durante tres días. Tenía el antecedente de colocación de marcapasos en el 2014 y múltiples comorbilidades como insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección reducida, HTA, diabetes mellitus, EPOC, HBP, entre otras. En el examen físico fue notable la visualización del SF bilateral, más prominente en el oído izquierdo. Fue sometido a una angiografía por tomografía computarizada (TAC) del tórax que descartó una embolia pulmonar. Posteriormente se sometió a una angiografía coronaria que reveló enfermedad de la arteria circunfleja con una lesión del 30% en el segmento proximal, una lesión del 50% en el segmento distal y una lesión del 50% en el segmento proximal de la lesión focal de la arteria marginal. Concluyen mencionando que el reconocimiento del SF por parte de los médicos puede facilitar la evaluación rápida y el diagnóstico precoz de la EAC, especialmente en presencia de otros

factores de riesgo cardiovasculares, y así ayudar a prevenir la aparición y progresión de esta patología (49).

Lucía Fernández Ascariz realizó una tesis doctoral en el 2019 con los objetivos de describir la histología del SF con técnicas histológicas clásicas y usando capilaroscopia de la microvasculatura; evaluar la prevalencia del SF en la población general, describir variantes anatómicas y bilateralidad; evaluar la asociación del SF con variables cardiovasculares (HTA, DM, tabaquismo, dislipidemias e IMC), y con los antecedentes de eventos cardiovasculares (IMA, angina, ACV, u onda Q patológica); por último, estimar la asociación de los índices de riesgo cardiovascular y el SF. El estudio histológico del SF evidenció redistribución del tejido conectivo; el colágeno fue más abundante que las elásticas y, en vez de formar pequeños tabiques en forma de aristas rodeando el tejido adiposo, forma un tabique grueso de tejido conectivo que separa a ambos lados acúmulos de tejido adiposo no tabicado. La capilaroscopia mostró que en el área del SF hubo una escasa densidad capilar, incluso no se llegaron a identificar capilares en algunos casos. Observaron el SF en el 65,2% de la población (63,1% en hombres y 67,6% en mujeres). La frecuencia del SF en los sujetos con antecedentes cardiovascular fue mayor a la que observaron en los sujetos sin este antecedente (75% vs 54%) ($p < 0,01$). Aplicaron los principales índices de predicción (ecuaciones de Framingham, REGICOR, SCORE y ASCVD), el riesgo de muerte cardiovascular fue mayor en los pacientes que presentaron el SF ($p < 0,01$). Además, el riesgo también se incrementó a medida que se acentuaban las características morfológicas del SF, informándose los índices mayores cuando su presentación es en ambos LO (36)

6. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Sí existe asociación significativa entre la presencia del signo de Frank y la enfermedad arterial coronaria en pacientes del Hospital I EsSalud – Octavio Mongrut Muñoz durante el año 2020.

II. CAPÍTULO II: MÉTODOS

1. Diseño

Estudio observacional analítico de casos y controles.

Definición de caso: Paciente hospitalizado en el servicio de Medicina Interna que consigne enfermedad arterial coronaria pasada (IMA, angina, enfermedad isquémica crónica) o episodio actual constatado por un cardiólogo.

Definición de control: Paciente post operado, hospitalizado en el servicio de Cirugía con riesgo quirúrgico I-II.

2. Población y muestra

La población estuvo constituida por personas dentro del grupo etario de 30 a 80 años y que se encontraban hospitalizados en el Hospital I EsSalud Octavio Mongrut Muñoz.

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

a) Criterios de inclusión

1. Pacientes post operados, hospitalizados en el servicio de Cirugía del Hospital I EsSalud – Octavio Mongrut Muñoz y cuenten con evaluación cardiológica pre-quirúrgica.
2. Pacientes hospitalizados en el servicio Medicina Interna del Hospital I EsSalud – Octavio Mongrut Muñoz y tengan antecedente por historia clínica o episodio actual de enfermedad arterial coronaria constatada por un cardiólogo.
3. Pacientes en el rango etario de 30 a 80 años.
4. Pacientes que acepten participar en el estudio.

b) Criterios de exclusión

1. Pacientes con diagnóstico de angina de Prinzmetal
2. Pacientes con trastorno del sensorio y que no contaban con un familiar que brinde información fidedigna.
3. Pacientes que no tuvieron diagnósticos realizados por cardiólogos.

4. Pacientes que no tuvieron la seguridad de la información que brindan sobre sus antecedentes.
5. Pacientes que fueron usuarios de drogas psicoactivas.

c) Cálculo del tamaño de muestra

El cálculo del tamaño de muestra se realizó mediante la aplicación móvil Epi Info 7, tabulando los valores del porcentaje de expuestos en el grupo control y el OR estimado según literatura previa. Se consideró un error $\alpha < 0.05$, una potencia del 80% ($1 - \beta$) y una relación caso/control de 1 a 2. De esta manera se trabajó con un OR=4 y el porcentaje de expuestos en los controles igual al 30% (Lamot: OR=5,7; % de controles expuestos = 21,82. Benavente: OR=2,53; % de controles expuestos = 43,04) (42) (44). Efectuando estos cálculos se obtuvo que el tamaño de la muestra estaría conformado por 90 pacientes (30 casos y 60 controles).

3. Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Dimensión	Indicador	Valores finales
Signo de Frank	Signo clínico del lóbulo del pabellón auricular relacionado con enfermedad arterial coronaria.	Hendidura diagonal que se inicia en el borde inferior del trago y se dirige con una angulación de aproximadamente 45 grados hacia el borde posterior del lóbulo del pabellón auricular	Cualitativa	Nominal	Clínica	Surco > 1/3 del lóbulo del pabellón auricular	0: Ausente 1: Presente
Enfermedad arterial coronaria	Proceso de formación de placas en las paredes de las arterias coronarias limitando el flujo sanguíneo a los músculos del corazón.	Antecedente de historia de IMA, Angina y/o diagnóstico de enfermedad isquémica por un cardiólogo	Cualitativa	Nominal		Historia clínica	0: Ausente 1: Presente
Sexo	Catalogación de varón o mujer según expresión de los genitales externos	Sexo referido en la historia clínica	Cualitativa	Nominal		Historia clínica	0: Varón 1: Mujer
Edad	Tiempo en años cuantificado desde la fecha de nacimiento hasta la actualidad	Edad referida según el documento nacional de identidad (DNI)	Cuantitativa	Razón		Historia clínica	

IMC	Indicador que permite clasificar a los individuos según su masa corporal.	Cociente del peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado	Cuantitativa	Razón			
Hipertensión Arterial	Enfermedad crónica ocasionada por un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta.	Antecedente de hipertensión arterial según la historia clínica	Cualitativa	Nominal		Historia clínica	0: Ausente 1: Presente
Tabaquismo	Consumo crónico de tabaco	Referencia positiva al consumo de tabaco	Cualitativa	Nominal		Historia clínica	0: Ausente 1: Presente

4. Plan de recolección de datos

Se elaboró una ficha de registro de datos utilizando la herramienta virtual Google Forms en el que se recolectó datos en tiempo real (previa autorización del paciente) además de realizar la captura fotográfica del pabellón auricular, la cual fue almacenada en la nube virtual Google Drive bajo total confidencialidad. Posteriormente, todos los datos fueron registrados en el software Microsoft Excel 2016, según las variables indicadas en la operacionalización de variables. El registro se realizó codificando a los pacientes por números consecutivos empezando por el uno (01). Las variables “EAC, sexo, edad, IMC, HTA y tabaquismo” fueron consignadas según la historia clínica. La variable “Signo de Frank” fue consignada según la inspección del médico tratante y registrada en una captura fotográfica para ser discutida su validez. La discusión de la validez del signo fue mediante la evaluación a doble ciego de las fotografías registradas.

5. Plan de análisis de datos

El análisis estadístico incluyó el cálculo de la prevalencia de las Enfermedad arterial coronaria (porcentaje de pacientes con enfermedad arterial coronaria sobre toda la muestra) y la construcción de tablas de distribución de frecuencias y tablas de contingencia para las variables cualitativas. Para el análisis bivariado se utilizó la prueba de chi cuadrado para las variables cualitativas y la prueba t para las variables cuantitativas (se consideró significativo un valor de $p < 0,05$). Se calculó la odds ratio (OR) con intervalos de confianza (IC) al 95% como medida de fuerza de asociación. Se elaboró un modelo de regresión logística para estudiar la asociación independiente de cada variable con la Enfermedad arterial coronaria, obteniendo OR ajustada e IC 95%. Las variables con $p < 0,01$ en el análisis bivariado se incluyeron en el modelo de regresión, verificando la ausencia de colinealidad entre las variables independientes del modelo. Los datos fueron analizados en el paquete estadístico SPSS 26.0.

6. Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue presentado a la oficina correspondiente del Hospital I EsSalud Octavio Mongrut Muñoz para la evaluación respectiva y aprobación de este. Los documentos de solicitud y aprobación del proyecto se encuentran en los anexos 3 y 4 respectivamente.

Los datos obtenidos de las historias clínicas se mantuvieron en estricta confidencialidad y solo fueron manejados por el investigador.

Además, los pacientes que aceptaron participar en el estudio firmaron el consentimiento informado donde se informó explícitamente los fines y confidencialidad de la investigación. Los pacientes imposibilitados de firmar el consentimiento informado fueron incluidos si el familiar responsable firmó el documento.

III. CAPÍTULO III: RESULTADOS

Se evaluaron a 90 pacientes, 30 fueron casos y 60 fueron controles, en una relación 1:2. La prevalencia de la EAC en los pacientes evaluados fue de 33,3%. Se realizó una valoración a doble ciego del SF para evitar el sesgo de medición y así discutir su validez (figura 11 y figura 12). Las frecuencias de las variables cualitativas de la totalidad de pacientes evaluados se resumen en la tabla 1. Se observó que la edad promedio fue de 57.4 años y el IMC promedio fue de 25.5. En cuanto al sexo se observó que el mayor porcentaje fueron mujeres (57,8%) frente a los hombres (42,2%). En cuanto a la hipertensión, el porcentaje de pacientes normotensos (63,3%) fue mayor frente a los hipertensos (36,7%). Los pacientes no fumadores (76,7%) también fueron en mayor porcentaje en comparación con los fumadores (23,3%). Se observó el SF en 26,7% de los pacientes frente a los que no lo tenían (73,3%).

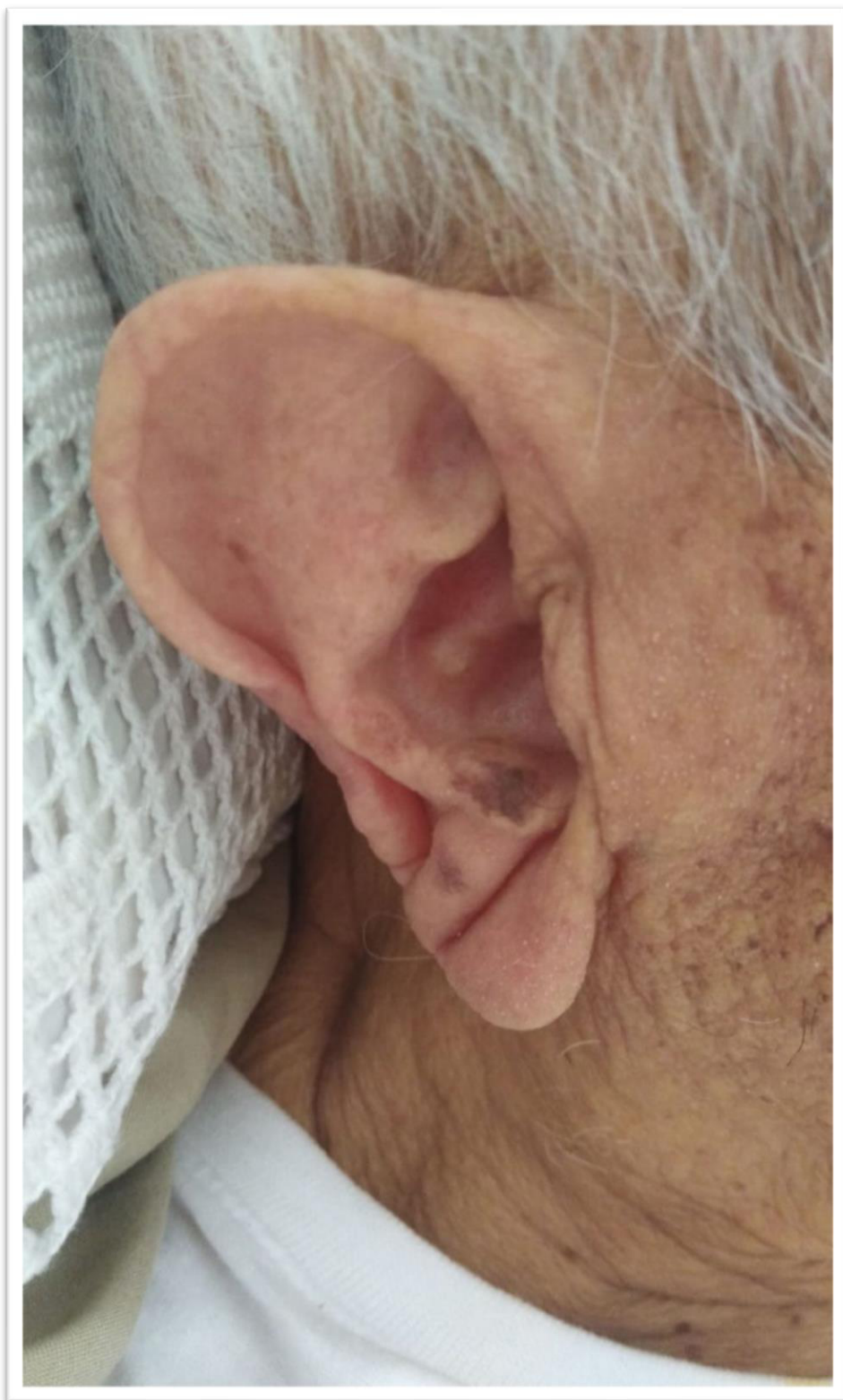


Figura 11: LO. Paciente con SF presente (*fuelle: recopilado por el autor*)



Figura 12: LO. Paciente sin SF presente (*fuelle: recopilado por el autor*)

Tabla 1: Frecuencia de las variables cualitativas de los pacientes

VARIABLE	N	%
Sexo		
<i>Masculino</i>	38	42.2
<i>Femenino</i>	52	57.8
HTA		
<i>Sí</i>	33	36.7
<i>No</i>	57	63.3
Tabaquismo		
<i>Sí</i>	21	23.3
<i>No</i>	69	76.7
Signo de Frank		
<i>Sí</i>	24	26.7
<i>No</i>	66	73.3

Se evaluaron a 30 pacientes con enfermedad arterial coronaria de los cuales 56.7% fueron de sexo masculino y 43.3% fueron de sexo femenino. Los pacientes hipertensos (70.0%) fueron en mayor proporción en comparación a los normotensos (30.0%). Lo mismo sucedió con los pacientes no fumadores (70.0%) quienes fueron en mayor porcentaje frente a los fumadores (30.0%). De estos pacientes, el 56.7% presentó el SF presente frente a los que no (43.3 %) (Tabla 2).

Tabla 2: Frecuencia de las variables cualitativas de los pacientes con EAC

VARIABLE	N	%
Sexo		
<i>Masculino</i>	17	56.7
<i>Femenino</i>	13	43.3
HTA		
<i>Sí</i>	21	70.0
<i>No</i>	9	30.0
Tabaquismo		
<i>Sí</i>	9	30.0
<i>No</i>	21	70.0
Signo de Frank		
<i>Sí</i>	17	56.7
<i>No</i>	13	43.3

En cuando a las variables cuantitativas, la edad promedio fue de 70.7 años (IC 95%: 67.20 - 74.34), la mediana calculada fue 74.50 años y el rango intercuartil (figura 13). El IMC promedio fue 26.09 (IC 95%: 24.81 – 27.36), la mediana 25.71 y el rango intercuartil 5.68 (figura 14).

Asimismo, de los 60 pacientes que formaron el grupo control, el 35% fueron del sexo masculino y 65% del sexo femenino. El porcentaje de pacientes normotensos (80%) fue mayor frente a los pacientes hipertensos (20%). En cuanto a la variable tabaquismo, se observó menor porcentaje de no fumadores (80%) frente los fumadores (20%). Por último, se observó que la mayoría de estos pacientes no presentó el Signo de Frank (88.3%) en comparación con los que sí lo presentaron (11.7%) (Tabla 3).

Tabla 3: Frecuencia de las variables cualitativas de los pacientes del grupo control

VARIABLE	N	%
Sexo		
<i>Masculino</i>	21	35
<i>Femenino</i>	39	65
HTA		
<i>Sí</i>	12	20
<i>No</i>	48	80
Tabaquismo		
<i>Sí</i>	12	20
<i>No</i>	48	80
Signo de Frank		
<i>Sí</i>	7	11.7
<i>No</i>	53	88.3

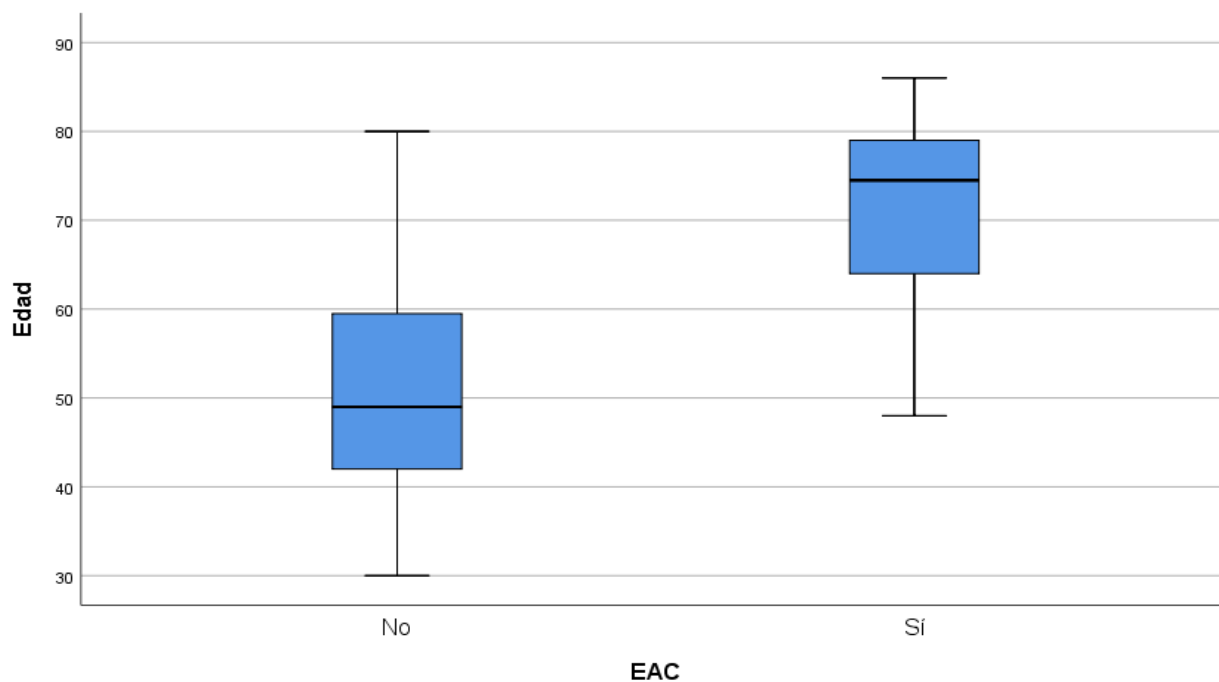


Figura 13: Gráfico de cajas. Distribución de la edad según presencia de EAC

La edad promedio fue de 50.67 años (IC 95%: 47.47 - 53.86), la mediana calculada fue 49 años y el rango intercuartil 18 (figura 13). El IMC promedio fue 25.25 (IC 95%: 47.47 - 53.86), la mediana 24.76 y el rango intercuartil 4.23 (figura 14).

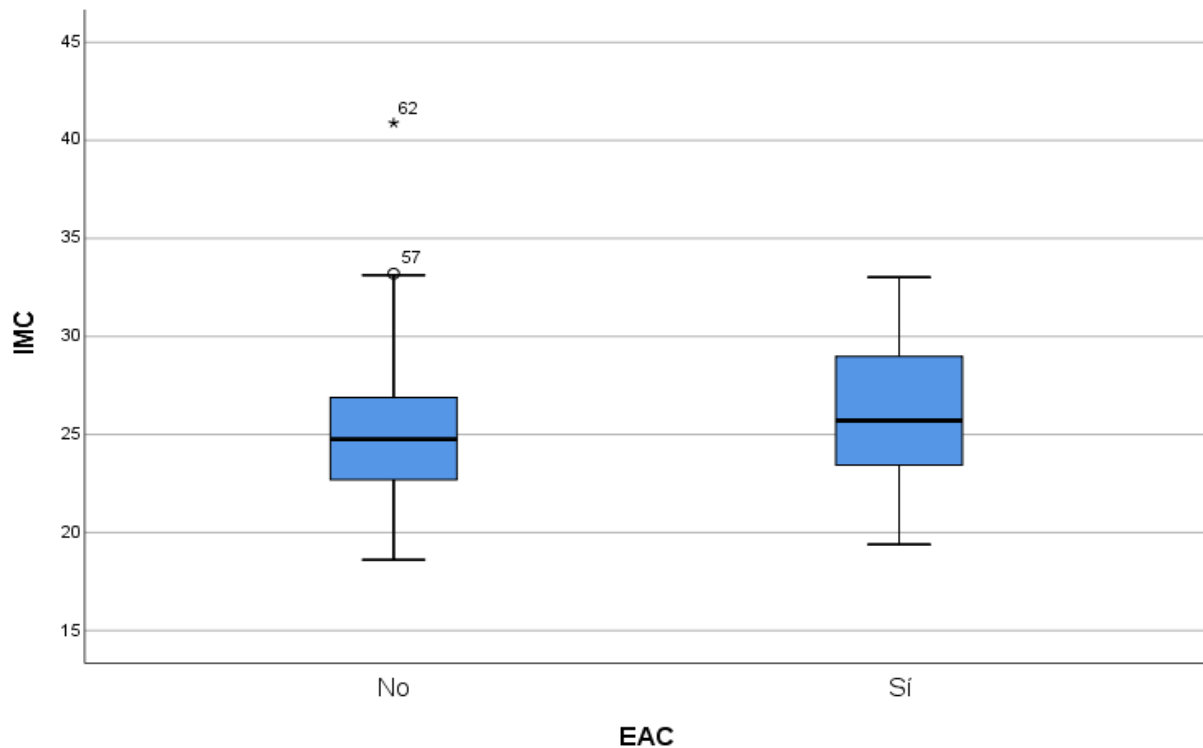


Figura 14: Gráfico de cajas. Distribución del IMC según presencia de EAC

En cuanto a los pacientes con SF presente, se observó que el 50% de ellos fueron de sexo masculino frente al 50% de sexo femenino ($p > 0.05$). Se observó que la edad media de pacientes con SF fue 70.17 años ($p < 0.01$) (IC 95%: 65.36 - 74.97), la mediana 74.50 años y el rango intercuartil 16 (figura 15). El IMC promedio de estos pacientes fue 26 ($p > 0.05$) (IC95%: 24.128 - 27.875), la mediana 25.6 y el rango intercuartil 4.24 (figura 16). Además, se observó que los pacientes con SF fueron en su mayoría hipertensos (62.5%) ($p < 0.01$) frente a los normotensos (37.5%). Por último, también se observó que el porcentaje de estos pacientes fueron en gran parte no fumadores (66.7%) ($p > 0.05$) en comparación con los no fumadores (33.3%). Se esta forma se evidenció que solo la HTA y la edad fueron estadísticamente significativos (tabla 4).

Tabla 4: Frecuencia de las características clínicas de los pacientes con SF

VARIABLE	% (n = 24)	p valor*
Sexo		
Masculino	50	0.368
Femenino	50	
HTA		
Sí	62.5	0.002
No	37.5	
Tabaquismo		
Sí	33.3	0.176
No	67.7	
Edad	-	< 0.01
IMC	-	0.473

**chi cuadrado*

**prueba t*

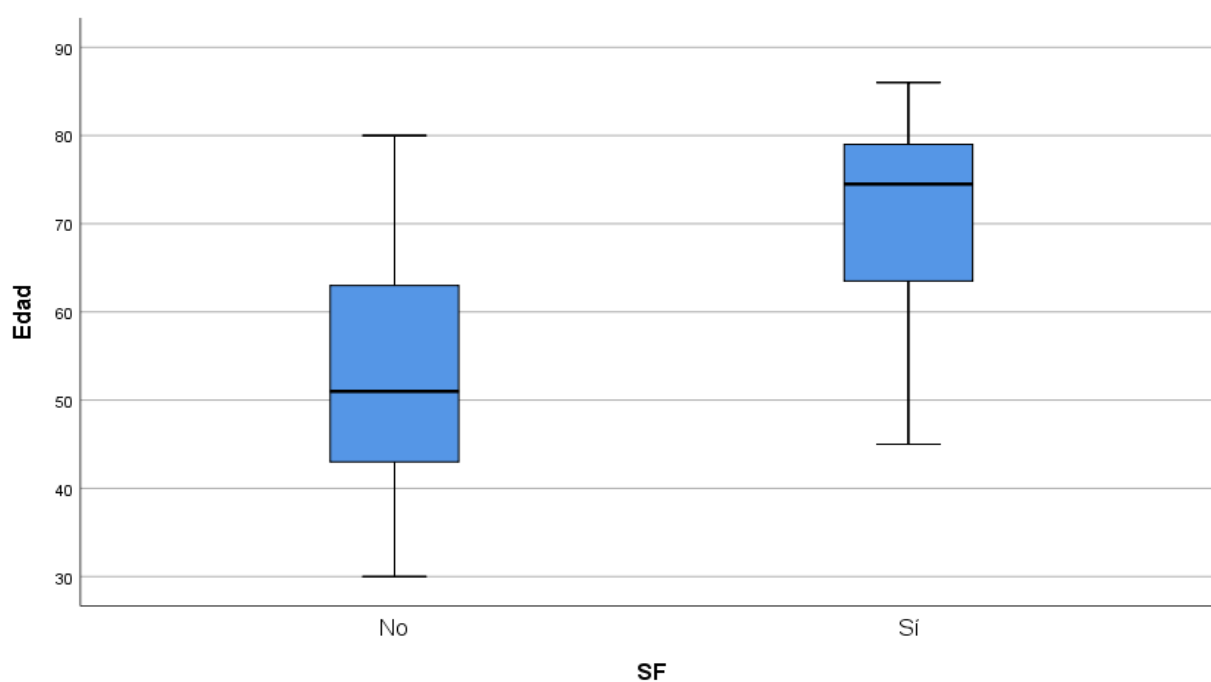


Figura 15: Gráfico de cajas. Distribución de la edad según presencia del SF

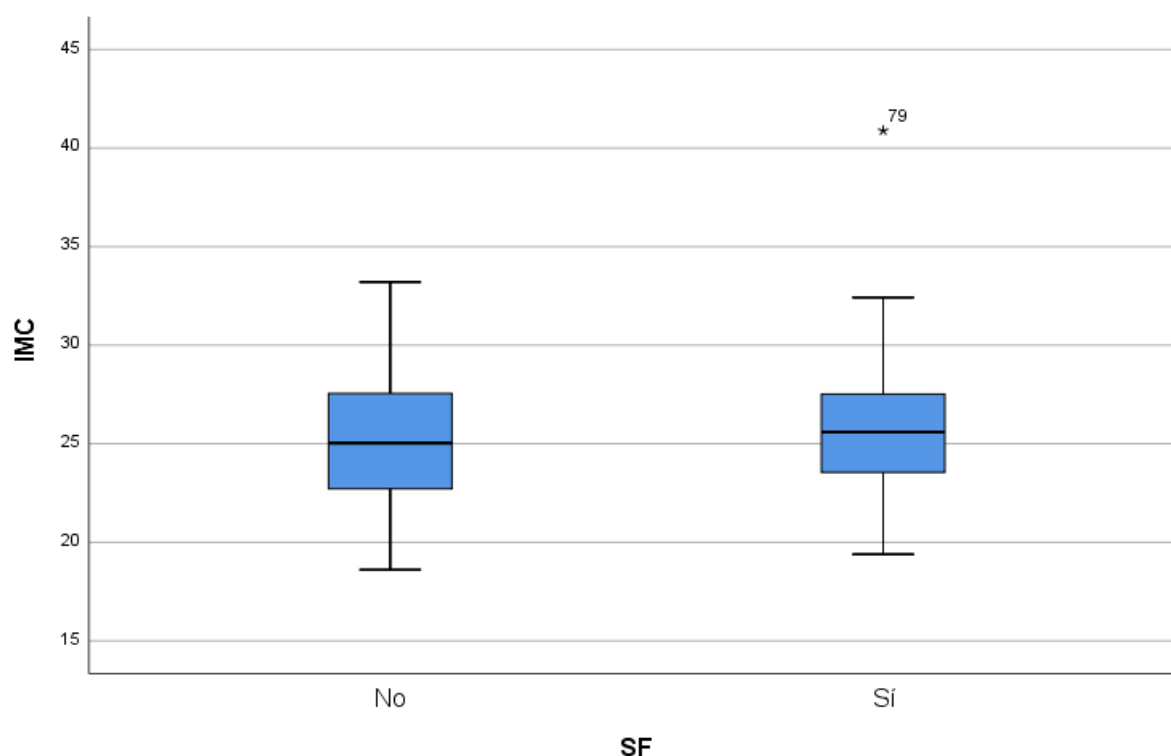


Figura 16: Gráfico de cajas. Distribución del IMC según presencia del SF.

Para el análisis bivariado se realizaron las pruebas de chi cuadrado para las variables cualitativas sexo, HTA, tabaquismo y SF; y la prueba t para las variables cuantitativas edad e IMC. Se observó que las variables HTA ($p < 0.01$), el sexo ($p < 0.05$) y el SF ($p < 0.01$) fueron estadísticamente significativos. El OR calculado del SF fue de 9.901 (IC 95%: 3.400 - 28.836); mientras que el tabaquismo ($p > 0.05$) no fueron estadísticamente significativo para la asociación. En cuanto a las variables cuantitativas, la edad fue estadísticamente significativa con un $p < 0.01$ (IC 95%: -25.217 a -14.983); mientras que el IMC no fue significativo, $p > 0.05$ (IC 95%: -2.498 a 0.823). Una vez realizado esto, para el cálculo del OR se estratificó la variable edad dos grupos. El primero conformado por pacientes menores de 60 años y el segundo, por pacientes mayores o iguales de 60 años, observando que en el grupo de menores de 60 años los pacientes fueron el 54.4% ($p < 0.01$), mientras que en el grupo de mayores o iguales de 60 años fueron 41% (tabla 5).

Posterior a ello, procedió a realizar el análisis multivariado. Las variables que ingresaron al modelo fueron aquellas que obtuvieron un valor $p < 0.01$ tanto para chi cuadrado como para la prueba t.

Tabla 5: Asociación entre EAC y variables seleccionadas: resultados del análisis bivariado

VARIABLE	Caso (n=30)	Control (n=60)	valor p*
Sexo			
<i>Masculino</i>	56.7%	35.0%	0,05
<i>Femenino</i>	43.3%	65.0%	
Edad			
<i>Etario 1 (<60 años)</i>	13.30%	75%	<0.01
<i>Etario 2 (>=60 años)</i>	86.67%	15%	
IMC	-	-	0.32
HTA			
<i>Sí</i>	70%	20%	<0.01
<i>No</i>	30%	80%	
Tabaquismo			
<i>Sí</i>	30%	20%	0,290
<i>No</i>	70%	80%	
Signo de Frank			
<i>Sí</i>	56.7%	11.7%	<0.01
<i>No</i>	43.3%	88.3%	

**chi cuadrado*

El análisis multivariado que incluyó a las variables con un $p < 0,01$ (edad, HTA y SF) reveló que la HTA ($p=0.199$) [OR 2.376; IC 95%: 0.634 - 8.903] y el SF ($p=0.137$) [OR 2.841; IC 95%: 0.718 - 11.241] no fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, la edad ($p < 0.01$) [OR 1.119; IC 95%: 1.048 - 1.194] sí fue estadísticamente significativa para la asociación con la EAC (tabla 6).

Tabla 6: Asociación entre EAC y variables seleccionadas: resultados del análisis multivariado

VARIABLE	OR ajustado	IC 95%		valor p
HTA	2.376	0.634	8.903	0.199
Edad	1.119	1.048	1.194	0.001
Signo de Frank	2.841	0.718	11.241	0.137

De esta manera se realizó un análisis por subgrupos conformados a partir de la variable edad (menores de 60 años y mayores o iguales de 60 años) con respecto de la presencia o no del SF y su relación con la EAC, obteniéndose que en los pacientes menores de 60 años el porcentaje de casos fue de 8.16% frente al 91.83% de controles ($p < 0.01$); a diferencia del grupo de pacientes mayores o iguales de 60 años en quienes se observó que el porcentaje de casos fue de 63.41% frente al 36.58% de los controles ($p > 0.05$). Así se evidenció que el grupo de pacientes menores de 60 años obtuvo un OR calculado de 14 (IC 95%: 1.427 - 137.324) siendo estadísticamente significativo; sin embargo, en el grupo de pacientes mayores o iguales de 60 años el OR fue de 3.75 (IC 95%: 0.940 – 14.963), pero sin significancia estadística (tabla 7).

Tabla 7: Asociación entre EAC y SF: resultados del análisis según subgrupos de edad

VARIABLE	Caso (n = 30)	Control (n = 60)	OR ajustado	IC 95%		valor p*
SF en < 60 años						
Sí	50.0%	6.7%	14.000	1.427	137.324	0.006
No	50.0%	93.3%				
SF en ≥ 60 años						
Sí	57.7%	26.7%	3.750	0.940	14.963	0.055
No	42.3%	73.3%				

**chi cuadrado*

IV. CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

El SF desde su descripción en 1973 por el Neumólogo Sanders T. Frank, ha sido estudiado por diversos autores, generando controversia en la actualidad sobre su utilidad en la EAC como marcador clínico o predictivo (28) (42).

En el presente estudio, se estableció la presencia de la EAC de 33,3%, debido a la relación caso/control de 1/2, con una potencia del 80% y valor $\alpha < 0.05$. Este resultado difirió con los resultados obtenidos por Lichstein (37), quién asignó un porcentaje de casos del 63%, estableciendo una relación caso/control de 1.74/1. Se desconoce si el autor realizó un cálculo de tamaño muestral para la asignación de casos y controles. Por otro lado, Edston (40) encontró una prevalencia de 47,4% de EAC en su estudio que consistió en la causa de muerte en cadáveres y su relación con el SF. Otro estudio caso control también calculó un porcentaje de 47.11% de EAC frente al 52,11% de sus controles (42). Asimismo, Fabijanic (43) incluyó a un 54,18% de casos con infarto de miocardio. Sergio Benavente en su estudio caso control utilizó una relación 1:1, estableciendo el 50% para cada grupo asignado (44). Datos similares presentó el estudio de Xing-li Wu quien en su cohorte observó 55,6% de casos con EAC (47). La proporción asignada de casos en el presente estudio fue la menor encontrada hasta el momento en un estudio similar.

Por otro lado, la distribución de características clínicas también fue disímil con algunos artículos, como el de Lamot quien encontró una edad media de casos de 56 años y de controles de 61.8 años (42), a diferencia de este estudio en el que se encontró la edad media de casos en 70.7 años y la edad media en controles en 50.67 años. Esta diferencia podría deberse al tipo de selección de sujetos por ambas partes. Por un lado, Lamot utilizó técnicas diagnósticas de EAC que consistían en angiografía coronaria y gammagrafía de perfusión al miocardio con Talio 201. Por nuestra parte, la selección de casos se llevó a cabo mediante la exploración física, de laboratorio y sobre todo el antecedente de un evento cardiovascular (IMA, Angina, enfermedad isquémica crónica). Sin embargo, la media de edad de toda la muestra en el estudio de Lamot fue de 58.4 años; aproximado al resultado obtenido en nuestro estudio (57.4 años). Caso similar a los resultados de la tesis doctoral de Fernández-Ascariz (36), quién encontró una edad

media de toda la muestra de 52 años. En nuestro estudio, se observó una significancia estadística en cuanto a esta variable con relación a la EAC ($p < 0.01$), datos que concuerdan con los resultados del univariado de Lamot ($p = 0.038$); empero, esta significancia se ve alterada según la división de subgrupos que realizan como lo analizaremos más adelante. Sin embargo, el estudio de Xing-Li Wu en china, calculó que la edad promedio de los casos fue 63.74 años, mientras que en los controles fue 62.71 años ($p = 0.362$), no estadísticamente significativo. Este resultado también podría explicarse por la distribución de casos (55.7%) y controles (44.3%). Estos resultados nos indicarían que la edad tiene un comportamiento muy relacionado a la EAC, tal y como lo describe Fabijanic (43). Además, estudios en España respaldan a la edad como un factor de riesgo para EAC (OR: 14.368; IC 95%: 12.535 – 16.470) (50).

En cuanto a la variable sexo, nuestro estudio un mayor porcentaje de casos de sexo (56.7%) masculino frente al sexo femenino (43%) con un $p < 0.05$, siendo estadísticamente significativo. Estos resultados se corroboran con otro estudio caso control quien obtiene un $p < 0.001$ (42), además Xing-Li Wu también evidenció una diferencia significativa ($p < 0.01$) en relación con la EAC (47). Estos datos se ven respaldados por los casos clínicos informados en los antecedentes, quienes narran la historia de enfermedad de hombres en su totalidad, incluyendo la descripción clínica y fotográfica de los monumentos del emperador romano Adriano (27,30–32,45,48,49).

El IMC no fue estadísticamente significativo ($p=0.32$) en relación con la EAC tal y como lo menciona Edston en su estudio forense ($p > 0.05$) (40); sin embargo, Lamot informa un $p < 0.01$ con un OR: 4 (IC 95%: 1.3 - 12.1) cuando la variable es catalogada como obesidad (42).

La hipertensión tuvo una prevalencia de 36,6%, resultado similar al de Morí, quien informó que en el Perú la prevalencia de HTA fue del 20.8% y predominantemente en hombres (51). En nuestro estudio el porcentaje fue considerablemente mayor en casos (70%) con respecto a los controles (20%) ($p < 0.01$), siendo estadísticamente significativo en el análisis bivariado. A diferencia de Lichstein quién encontró un 29% de pacientes hipertensos con EAC y 12% hipertensos sin evidencia de EAC (37). Asimismo, un estudio realizado en Chile informó un 78,48% de casos hipertensos

frente a un 58,90% de controles hipertensos ($p < 0.01$), estadísticamente significativo (44). Mientras tanto en Argentina, Lamot informó que los pacientes hipertensos fueron 33.3% controles y 66.7% casos con un OR: 3.90 (IC 95%: 1.7 - 8.9) ($p < 0.01$), estadísticamente significativo (42). En España se informó un 24.1% de pacientes hipertensos en un grupo de pacientes con EAC (OR: 5.091; IC 95%: 4.664 – 5.558) (50). Estos resultados fueron distintos a los obtenidos por Xin-Li Wu, quien informó un 71.2% de casos hipertensos frente a un 68.8% de controles hipertensos ($p = 0.588$), sin significancia estadística (47).

En cuanto a los fumadores, en nuestro estudio se observó que 30% de pacientes presentó EAC, mientras que el 20% de ellos no presentó EAC ($p = 0,290$), no estadísticamente significativo. En contraste con el 42% de fumadores con EAC y 39% de fumadores sin EAC descritos por Lichstein (37). El estudio de Benavente informó resultados similares a los nuestros en cuanto a la significancia estadística: 75,32% de los casos eran fumadores y 76,03% de los controles también lo fueron ($p > 0.1$) (44). Estos resultados difieren con los encontrados por Lamot: 60% de fumadores presentaron EAC, mientras que 40% de fumadores no presentaron EAC ($p = 0.03$) (OR: 2.34; IC 95%: 1.0 - 5.2), siendo significativo estadísticamente (42). Estos resultados también se observaron en China, evidenciándose que el 38.8% de los pacientes con EAC fumaba, mientras que el 29.1% de los controles también lo hacían ($p < 0.32$) (47).

El análisis bivariado para el SF con relación a la EAC reveló que el 56.7% de casos presentaban el signo frente al 11.7% de controles que lo presentaron. El OR calculado del SF fue de 9.901 (IC 95%: 3.400 - 28.836) ($p < 0.01$), estadísticamente significativo, asumiendo que los pacientes con SF presentaban nueve veces más riesgo de presentar EAC. Lichstein, un año después de la publicación de Frank (28), publicó resultados similares a los nuestros, en los que se observó que el 47% de pacientes con IMA presentaron el SF, en comparación con el 30% de pacientes con SF presente, pero sin evidencia clínica de EAC ($p < 0.001$) (37). Estos resultados tienen cierta incompatibilidad con los resultados de Brady en el que se observó que el 67% de pacientes con alguna evidencia de arteriográfica de EAC presentaban el SF, frente al 67% también de pacientes sin EAC que presentaba el SF, asegurando que la asociación entre el SF y la EAC se deben al hecho de que ambas aumentan con la edad (39). Edston, sin embargo, publicó resultados en los que observaba que

el 65.4% de pacientes con EAC presentaba el SF, con $p < 0.01$ en todos los subgrupos de edades en los que clasificó su variable (40). Nuestros resultados también se respaldaron con los de Lamot en su estudio de casos y controles donde informó un OR de 5.7 (IC 95%: 2.4 - 13.4) ($p < 0.01$), siendo estadísticamente significativo. Posterior a ello estratificaron a sus pacientes de acuerdo a su edad (42). De la misma manera, en Chile se encontró una prevalencia de casos con SF de 55.41% con un OR calculado de 2.79 (IC 95%: 1.14 – 6.83) ($p < 0.03$), estadísticamente significativo para la relación SF con EAC (44). Además, Lucenteforte en un metanálisis publicado el 2014 concluyó que los pacientes con SF presente, tenían 3.3 veces más riesgo de presentar EAC (46). En China, la prevalencia del SF en pacientes con EAC fue de 75.2% ($p < 0.01$) con un OR de 3.452 (IC 95%: 2.234 - 5.336), siendo estadísticamente significativo y presentando similitud con nuestros resultados (47). Por otra parte, Fernández-Ascariz, en su tesis doctoral informó que la prevalencia de EAC en pacientes con SF presente era de 87% frente a los que no tenían antecedente de esta patología (55.4%) ($p < 0.01$) (36). Todos estos estudios establecieron una relación importante del SF con la EAC en un análisis bivariado, la misma que encontramos en el presente estudio.

La prevalencia del SF fue de 26.7% de toda la muestra, diferente a lo presentado por Xing-Li Wu quien reportó una prevalencia de 62.4% (47). Estos resultados son similares a los presentados por Brady, quien informó una prevalencia de 67% en su población de pacientes sometidos a arteriografía coronaria (39). Edston en su estudio en Suecia informó una prevalencia del SF de 55% (40). Por su parte, Lichstein informó una prevalencia de 41% del SF con respecto a la muestra (37). Por otro lado, el estudio realizado Argentina evidenció una prevalencia del SF 40.38% (42). Asimismo, Fernández-Ascariz observó que la prevalencia de pacientes con SF fue de 65,2% (36).

En cuanto a las características clínicas de los pacientes con SF, observamos que tanto el 50% de hombres como el 50% de mujeres presentaron el SF ($p=0.368$), sin diferencias significativas. Edston en su estudio forense publicó datos similares a los nuestros: 53% de los hombres presentó SF y el 60% de las mujeres también lo presentó ($p=0.05$), sin diferencias significativas (40). En China se observó que el 68.6% de los pacientes que presentó SF fueron hombres y el 31.4% mujeres ($p=0.003$), con diferencias significativas para su población (47). Por su parte en

España, Fernández-Ascariz informó una prevalencia en hombres del SF de 63.1%, mientras que la prevalencia en mujeres fue 67.6% ($p=0.167$), sin diferencias significativas (36).

En nuestro se observó que la prevalencia de pacientes con SF e hipertensión fue de 62,5% frente a los no hipertensos (37,5%) ($p=0.002$), evidenciando diferencias significativas. Estos resultados fueron compatibles con los presentados por Brady, quien reportó a 47% de pacientes con SF e hipertensión frente al 34% de pacientes con SF sin hipertensión ($p < 0.05$) (39). Un estudio realizado en Turquía realizado por Celik, evidenció que el 55% de pacientes con SF presente era hipertensos ($p=0.008$), estadísticamente significativo (41). Por su parte en China, Xin-Li realiza la caracterización clínica de los pacientes con SF, se observó que los pacientes con SF e hipertensos fueron el 71.8% en comparación con los hipertensos sin SF (67.5%) ($p=0.333$), sin diferencias significativas (47). Por otro lado, Fernández-Ascariz evaluó la presencia o no del SF en el grupo de hipertensos y no hipertensos, donde se evidenció que el 84.1% de pacientes hipertensos presentó el SF, frente al 44% de no hipertensos con SF presente ($p < 0,001$), estadísticamente significativo y respaldando nuestros resultados (36).

En el presente estudio se observó que el 33.3% de pacientes con SF presente fueron fumadores frente a los que no los fueron (66.7%) ($p=0.176$), sin diferencias significativas. Brady, por su parte, informó que una proporción significativamente menor de pacientes fueron fumadores actuales en ese momento (26% frente a 42%) con diferencias significativas estadísticamente ($p < 0.01$) (39). A diferencia de la publicación realizada por Celik, en la que se observó que el 31% del grupo con SF fueron fumadores en comparación con el 22% del grupo sin SF que también lo fueron, no encontrando diferencias significativas ($p=0.23$) (41). Asimismo, Xing-Li Wu evaluó el porcentaje de fumadores de acuerdo a la presencia o no del SF, y se observó que el 38.9% de pacientes con SF fueron fumadores, frente al 27.2% de pacientes fumadores sin SF presente ($p=0.011$), estadísticamente significativo (47). Fernández-Ascariz evaluó el porcentaje de SF en fumadores y no fumadores, donde se observó que el 69% de no fumadores presentaron el SF en comparación con el 47.4% de pacientes fumadores con el SF presente ($p < 0.001$), estadísticamente significativo (36).

La edad promedio de pacientes con SF fue 70.17 años (IC 95%: 65.36 - 74.97) ($p < 0.01$) estadísticamente significativo. Petrakis en un estudio de fichas policiales, observó que el mayor porcentaje de sujetos con SF presente, se concentró en el grupo etario de 46-65 años: blancos (50.8%), Latinoamericanos (47.5%), Afroamericanos (37.9%) y Chinos (21%) (38). Por su parte, Overfield estudió las características anatómicas del LO y SF además de su relación con la edad. Se observó que el mayor porcentaje de pacientes se encontraba en los grupos etarios de mayor edad: Navajos americanos (51-60 años: 29%; > 61 años: 69%) y blancos (51-60 años: 50%; > 61 años: 80%) con diferencias significativas ($p < 0.005$) (12). En contraste, Celik al estudiar la distribución de la edad tanto en el grupo de pacientes con SF y sin SF, observó que la edad promedio fue 58 y 57 años respectivamente, sin diferencias significativas ($p=0.16$) (41). Por su parte, Edston evidenció que entre el 70 y 80% de los pacientes con SF presente fueron mayores de 60 años (40). Wu en China observó que la edad media en los pacientes con SF presente fue 65.03 años, mientras que en los pacientes sin SF fue 59.65 años ($p < 0.001$), estadísticamente significativo (47). Fernández-Ascariz realizó una investigación más exhaustiva en cuando a presencia unilateral o bilateral del SF. Observó que la presencia unilateral aumenta hasta el grupo etario de 50-59 años y que posterior a ello empieza a manifestarse de forma bilateral, llegando a ser hasta el 91.7% en pacientes mayores de 80 años con diferencias significativas ($p < 0.001$) (36).

El IMC promedio en nuestro estudio fue 26 ($p > 0.05$) (IC95%: 24.128 - 27.875), sin diferencias significativas. Fernández-Ascariz también reportó resultados correspondientes a la distribución del SF con relación al IMC. Observó que la prevalencia del SF aumenta significativamente al incrementarse el valor del IMC ($p < 0.01$). Los pacientes IMC normal que tienen SF bilateral fue 37,3%, entre los que tenían sobrepeso fue 56,2% y en los obesos fue 74,5% (36). Por su parte, Celik estudió la distribución del IMC con relación a la presencia o no del SF. Evidenció que el IMC promedio de los pacientes con SF presente fue 29, mientras que el IMC en el grupo de pacientes sin SF fue 27, con diferencias significativas ($p=0.04$) (41).

En cuanto al análisis multivariado, se observó que solo la edad tuvo diferencias significativas ($p = 0.001$) [OR 1.119; IC 95%: 1.048 - 1.194] en relación con la EAC.

La HTA no tuvo diferencias significativas tal y como ya lo había informado Wu ($p=0.668$) (47).

La asociación del SF con la EAC tampoco fue estadísticamente significativa para el análisis ajustado ($p=0.137$) [OR 2.841; IC 95%: 0.718 - 11.241]. Resultados que difieren con lo reportado por Wu, quien informó un OR = 3.408 (IC 95%: 2.235-5.196) ($p < 0.001$) para la relación SF y EAC (47), y por Edston quien encontró diferencias significativas en el análisis multivariado, obteniendo un OR = 2.772 ($p = 0.016$); sin embargo, no encontró esta asociación para la edad ($p > 0.05$) (40). Resultados similares obtuvo Benavente al encontrar asociación significativa entre el SF y la EAC luego del ajuste según variables de riesgo cardiovascular (en la que no estuvo incluida la edad) [OR = 2,79 (IC 95%: 1,14 – 6,83)] ($p<0,03$) (44). Por el contrario, los resultados de Lamot respaldaron a los nuestros al no encontrar diferencias significativas luego de realizar la regresión (42). Los demás estudios no reportaron ajustes según análisis multivariado. Este fenómeno se puede explicar aceptando la limitación del tamaño de muestra; a pesar de que se realizó el cálculo correspondiente con literatura previa, se perdió potencia en el análisis multivariado.

El análisis por subgrupos de edad que buscó la asociación entre SF y la EAC, evidenció que existe una asociación significativa entre el grupo de pacientes menores de 60 años con SF presente y la EAC [OR = 14 (IC 95%: 1.427 - 137.324)] ($p = 0.006$); sin embargo, esta asociación se perdió en el grupo de pacientes mayores de 60 años [OR = 3.75 (IC 95%: 0.940 - 14.963)] ($p = 0.055$). Esta relación ya había sido observada por Lichstein en 1974, quien observó que el comportamiento del SF y su asociación con la EAC variaba de acuerdo a la edad: alrededor del 45% de pacientes se encontró en el grupo etario de 50 a 59 años, mientras que alrededor del 55% se encontró en el grupo etario de 60 a 69 años (37). Brady observó un comportamiento similar en la variable, reportó que la prevalencia de EAC en pacientes con SF aumentó del 70% en menores de 50 años, al 94% en mayores de 70 años. Este fenómeno se observó casi de manera idéntica en los pacientes sin SF, la prevalencia de la EAC aumento de 75% en los menores de 50 años, 100% en los mayores de 70 años (39). Lamot obtuvo un resultado similar al segmentar a sus pacientes según edad (30 a 60 años y 60 a 80 años). Observó que en el grupo de 60 a 80 años, existieron diferencias significativas, reportando [OR =

15.1(IC 95%: 3.4 - 66)] ($p < 0.001$); mientras que en el grupo de 60 a 80 años esta asociación se perdió [OR = 2.54 (IC 95%: 1.2 - 7.8)] ($p = 0.095$) (42)

Por último, observamos que la edad fue una variable estrechamente relacionada con la EAC y el SF tal y como ya ha sido mencionado en múltiples estudios (9,12,26,36,38,39,42,46) y que pesar de no haber obtenido la significancia estadística en la totalidad de la muestra, se observó una importante asociación del SF y la EAC en pacientes menores de 60 años, hipótesis respaldada por algunos estudios (26,27,42,43).

V. CAPÍTULO V: CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

En conclusión, la edad está estrechamente relacionada con el Signo de Frank tal y como lo demuestran los resultados del presente estudio. También se observó la relación significativa entre la HTA y el SF. No se observaron diferencias significativas entre las demás variables y el SF.

La enfermedad arterial coronaria, según el análisis bivariado, está significativamente asociado al sexo, la edad, la HTA y el SF; sin embargo, al realizar el ajuste de las variables en un modelo de regresión, se pierde esta asociación en todas las variables excepto en la edad quien sí muestra una asociación independiente. Este resultado podría deberse al tamaño de la muestra, el cual pierde potencia en un análisis multivariado.

El análisis por subgrupos evidenció una fuerte asociación entre el SF y la EAC para los pacientes menores de 60 años; mas no para los pacientes mayores de 60 años.

El Signo de Frank podría ser de utilidad en la evaluación clínica de pacientes con un fondo obstructivo en las arterias coronarias y que podría condicionar un estado isquémico en el músculo cardíaco.

Recomendamos no dejar de lado la historia clínica detallada y el examen físico exhaustivo, incluyendo la valoración del SF en todos los pacientes, sobre todo si tiene algún fondo cardiovascular. Más allá de la significancia estadística está la significancia clínica y debe ser criterio de cada médico saber evaluarla.

Además, recomendamos realizar mayores estudios controlados y de cohortes con tamaños de muestra adecuados que soporten los modelos de ajuste de variables, entre ellas la edad, hipertensión, etc; así seguir determinando la validez de este signo en la práctica clínica diaria y poder incorporarla a la evaluación de los clásicos factores de riesgo cardiovascular.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades Cardiovasculares [Internet]. OMS; 2017 may. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation [Internet]. 26 de enero de 2016 [citado 15 de abril de 2017];133(4):e38-360. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIR.0000000000000350>
3. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades no transmisibles y factores de riesgo [Internet]. OPS, Perú; 2018 jul. Disponible en: https://www.paho.org/per/index.php?option=com_content&view=article&id=4110:enfermedades-no-transmisibles-y-factores-de-riesgo&Itemid=1062
4. Organización Panamericana de la Salud. PERÚ: PERFIL DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES [Internet]. OPS/OMS; 2014. (Sistema de información regional de mortalidad). Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/PERU-PERFIL-ECV-2014.pdf>
5. Organización Panamericana de la Salud. Indicadores básicos 2019: Tendencias de la salud en las Américas [Internet]. Washington DC: OPS; 2019. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/51543/9789275321287_sp.pdf?sequence=7&isAllowed=y
6. Hernández-Vásquez A, Díaz-Seijas D, Espinoza-Alva D, Vilcarromero S. Análisis espacial de la mortalidad distrital por enfermedades cardiovasculares en las provincias de Lima y Callao. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 23 de marzo de 2016 [citado 31 de enero de 2020];33(1):185. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2022>
7. Leuzzi C, Modena MG. Coronary artery disease: Clinical presentation, diagnosis and prognosis in women. Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet]. julio de

2010 [citado 15 de abril de 2017];20(6):426-35. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939475310000621>

8. Canalizo-Miranda E, Favela-Pérez EA, Salas-Anaya JA, Gómez-Díaz R, Jara-Espino R, del Pilar Torres-Arreola L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2013 [citado 15 de abril de 2017];51(6):700–9. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im136t.pdf>

9. Agouridis AP, Elisaf MS, Nair DR, Mikhailidis DP. Ear lobe crease: a marker of coronary artery disease? Arch Med Sci [Internet]. 2015 [citado 15 de abril de 2017];6:1145-55. Disponible en: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/aoms.2015.56340>

10. Vallejo E. Enfermedad arterial coronaria o cardiopatía isquémica: dos entidades distintas con diferentes procedimientos diagnósticos. :7.

11. Fernández EM. VALORACIÓN Y ASISTENCIA PERIOPERATORIA. :10.

12. Overfield T, Call EB. Earlobe Type, Race, and Age: Effects on Earlobe Creasing. J Am Geriatr Soc [Internet]. agosto de 1983 [citado 24 de febrero de 2020];31(8):479-81. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.1983.tb05121.x>

13. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades Cardiovasculares [Internet]. OMS; 2015 ene. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>

14. American Heart Association. Coronary Artery Disease - Coronary Heart Disease [Internet]. 2017. Disponible en: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/MyHeartandStrokeNews/Coronary-Artery-Disease---Coronary-Heart-Disease_UCM_436416_Article.jsp#.WU7ezmg1_De

15. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J [Internet]. 7 de octubre de 2013 [citado

18 de julio de 2017];34(38):2949-3003. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz296>

16. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2015 update. *Circulation* [Internet]. 2015 [citado 18 de julio de 2017];131(4):434–441. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/131/4/434.short>

17. Hernandez-Leiva E. Epidemiología del síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardíaca en Latinoamérica. *Rev Española Cardiol* [Internet]. julio de 2011 [citado 25 de junio de 2017];64:34-43. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893211006142>

18. Gómez LA. Las enfermedades cardiovasculares: un problema de salud pública y un reto global. *Biomédica* [Internet]. 2011 [citado 25 de junio de 2017];31(4):469–73. Disponible en: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/626/878>

19. Dirección general de Epidemiología. Análisis de situación de salud del Perú. Lima, Perú: Ministerio de Salud; 2013 sep.

20. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Análisis de las causas de mortalidad en el Perú, 1986-2015 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2018 sep. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_mortalidad.pdf

21. American Heart Association, American Stroke Association. Cholesterol and CAD [Internet]. Watch, Lean and Live. 2017. Disponible en: http://watchlearnlive.heart.org/CVML_Player.php?moduleSelect=chlcad

22. Nawaz SK, Rani A, Yousaf M, Noreen A, Arshad M. Genetic etiology of coronary artery disease considering NOS 3 gene variant rs1799983. *Vascular* [Internet]. junio de 2015 [citado 25 de junio de 2017];23(3):270-6. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1708538114544783>

23. DeVon HA, Ryan CJ, Ochs AL, Shapiro M. Symptoms across the continuum of acute coronary syndromes: differences between women and men. *Am J Crit Care*

[Internet]. 2008 [citado 18 de julio de 2017];17(1):14–24. Disponible en: <http://ajcc.aacnjournals.org/content/17/1/14.short>

24. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJG. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* [Internet]. diciembre de 2009 [citado 25 de junio de 2017];207(2):311–7. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915009002780>

25. Virchow R. Über parenchymatöse entzündung. *Virchows Arch* [Internet]. 1852 [citado 18 de julio de 2017];4(2):261–324. Disponible en: <http://www.springerlink.com/index/M4Q482P0256G8175.pdf>

26. Paz Meneses MA, Bernal M, ?lvarez DL, Amaris ?scar, Mora Pab?n G. PLIEGUE DIAGONAL DEL LÓBULO AURICULAR (DE FRANK) Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDAD CORONARIA. *Rev Fac Med* [Internet]. 12 de febrero de 2015 [citado 24 de junio de 2017];62(3):481–6. Disponible en: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/43380>

27. Buller Viqueira E, García Junquero MR, Fernández Martínez D. Surco diagonal en LO:¿` nos alerta ante un posible cardiópata? *Rev Clínica Med Fam* [Internet]. 2014 [citado 18 de julio de 2017];7(3):231–233. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2014000300009

28. Frank ST. Aural sign of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 9 de agosto de 1973;289(6):327–8.

29. Friedlande Ah, López-López J, Velasco-Ortega E. Diagonal ear lobe crease and atherosclerosis: A review of the medical literature and dental implications. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal* [Internet]. 2012 [citado 18 de julio de 2017];e153–9. Disponible en: http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv17_i1_p153.pdf

30. Gargantilla-Madera P, Arroyo-Pardo N, Pintor-Holguín E. Signo de Frank en la Roma imperial. *FEM Rev Fund Educ Médica* [Internet]. 2015 [citado 24 de junio de 2017];18(4):229–229. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2014-98322015000500002

31. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR. Signo del lóbulo hendido, ¿curiosidad clínica o marcador de cardiopatía isquémica? 2010;146(3):3.
32. Petrakis NL, Francisco S. Type A Behavior and the Death of Emperor Hadrian (Medicine in Perspective). West J Med [Internet]. enero de 1980;132:87-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1271965/pdf/westjmed00233-0096.pdf>
33. Arck PC. Towards a «free radical theory of graying»: melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage. FASEB J [Internet]. 1 de julio de 2006 [citado 18 de julio de 2017];20(9):1567-9. Disponible en: <http://www.fasebj.org/cgi/doi/10.1096/fj.05-4039fje>
34. Wilson WRW, Herbert KE, Mistry Y, Stevens SE, Patel HR, Hastings RA, et al. Blood leucocyte telomere DNA content predicts vascular telomere DNA content in humans with and without vascular disease. Eur Heart J [Internet]. 20 de mayo de 2008 [citado 18 de julio de 2017];29(21):2689-94. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehn386>
35. Friedlander AH, Scully C. Diagonal Ear Lobe Crease and Atherosclerosis: A Review of the Medical Literature and Oral and Maxillofacial Implications. J Oral Maxillofac Surg [Internet]. diciembre de 2010 [citado 18 de julio de 2017];68(12):3043-50. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278239110010189>
36. Fernández-Ascariz L. SIGNO DE FRANK Y RIESGO CARDIOVASCULAR. UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO. [SANTIAGO DE COMPOSTELA]: Universidad de Santiago de Compostela; 2019.
37. Lichstein E, Chadda KD, Naik D, Gupta PK. Diagonal ear-lobe crease: prevalence and implications as a coronary risk factor. N Engl J Med. 1974;290(11):615-6.

38. Petrakis NL, Koo L. Earlobe crease. The Lancet [Internet]. febrero de 1980 [citado 25 de febrero de 2020];315(8164):376. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673680909319>
39. Brady PM, Goldberg RJ, Gore JM, Dalen JE. A New Wrinkle to the Earlobe Crease. :2.
40. Edston E. The Earlobe Crease, Coronary Artery Disease, and Sudden Cardiac Death: An Autopsy Study of 520 Individuals. Am J Forensic Med Pathol [Internet]. junio de 2006 [citado 18 de julio de 2017];27(2):129-33. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000433-200606000-00008>
41. Çelik Ş, Erdoğan T, Gedikli Ö, Kırış A, Erem C. Diagonal ear-lobe crease is associated with carotid intima-media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease. Atherosclerosis [Internet]. junio de 2007 [citado 25 de febrero de 2020];192(2):428-31. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915006005284>
42. Lamot SB, Lonegro GG, Hernández M, Lamot JM, Lapresa S, Sobrino E. Surco diagonal en el LO:¿ signo de enfermedad arterial coronaria? Med B Aires [Internet]. 2007 [citado 24 de junio de 2017];67(4):321–325. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802007000400001
43. Fabijanic D, Culic V. Diagonal Ear Lobe Crease and Coronary Artery Disease. Am J Cardiol [Internet]. agosto de 2012 [citado 18 de julio de 2017];110(9):1384-5. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914912018024>
44. Benavente S, González D, Holtheuer C, Garay P, Poch S, López L, et al. Surco diagonal del LO. Prevalencia y asociación con Enfermedad Cardiovascular en población hospitalizada. Rev ANACEM Impresa [Internet]. 2013 [citado 18 de julio de 2017];7(3):125–129. Disponible en: http://www.revistaanacem.cl/wp-content/uploads/2015/04/anacem_revistavol7N3_surcodiagonaloreja.pdf

45. Zapata-Wainberg G, Vivancos J. Bilateral Earlobe Creases. *N Engl J Med* [Internet]. 13 de junio de 2013 [citado 25 de febrero de 2020];368(24):e32. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMicm1213006>
46. Lucenteforte E, Romoli M, Zagli G, Gensini GF, Mugelli A, Vannacci A. Ear lobe crease as a marker of coronary artery disease: A meta-analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. julio de 2014 [citado 18 de julio de 2017];175(1):171-5. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527314006846>
47. Wu X, Yang D, Zhao Y, Chai W, Jin M. Diagonal earlobe crease and coronary artery disease in a Chinese population. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. diciembre de 2014 [citado 2 de marzo de 2020];14(1):43. Disponible en: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-14-43>
48. Roberto Rangel, Damara Prieto, Jessika Reyna, María Patricia Herrera. Signo de Frank. *Med Interna (Caracas)*. 2016;32(2):90.
49. Baboujian A, Bezwada P, Ayala-Rodriguez C. Diagonal Earlobe Crease, a Marker of Coronary Artery Disease: A Case Report on Frank's Sign. *Cureus* [Internet]. 11 de marzo de 2019 [citado 2 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/17028-diagonal-earlobe-crease-a-marker-of-coronary-artery-disease-a-case-report-on-franks-sign>
50. Pérez-Fernández YP, García AS, Molina PO. FACTORES DE RIESGO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. :20.
51. Mori ER. Riesgo y edad vascular en una población citadina. :7.

VII. ANEXOS

1. ANEXO 1: Consentimiento informado



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América)
Facultad de Medicina San Fernando
Escuela Profesional de Medicina Humana

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este documento se firma para poder participar en el estudio “Signo de Frank asociado a Enfermedad arterial coronaria en Hospital EsSalud I – Octavio Mongrut Muñoz, Lima – 2020” con la finalidad de encontrar una asociación entre el surco el lóbulo de la oreja y la enfermedad arterial coronaria. Si es que acepta participar en el estudio, le haremos unas breves preguntas sobre algunos antecedentes tomaremos una fotografía de su pabellón auricular, la cual será resguardada con total discreción y anonimato. Todo este proceso durará 5 minutos. Si se niega a participar en el estudio, usted seguirá en su condición de hospitalizado, sin que cambie trato alguno hacia su persona. Si acepta y luego cambia de opinión, borraremos los datos que nos proporcionó. Los datos obtenidos de su información serán manejados exclusivamente por el investigador y con fines académicos, guardando estrictamente el derecho a su privacidad. El estudio no le generará ningún coste adicional, por el contrario, podrá despejar las dudas que tenga al respecto del Signo de Frank y la enfermedad arterial coronaria mediante una explicación de los investigadores.

Acepto participar en este estudio en mi condición de pacientes y/o responsable del paciente:

FIRMA

Lima, 2020

2. ANEXO 2: Ficha de recolección de datos

Signo de Frank en Enfermedad Arterial Coronaria

Formulario que será instrumento para la tesis SF en EAC

El nombre y la foto asociados con tu cuenta de Google se registrarán cuando subas archivos y envíes este formulario. ¿No eres **cristiamjohnatan@gmail.com**? [Cambiar de cuenta](#)

***Obligatorio**

Nombre del Paciente *

Tu respuesta

Edad *

Tu respuesta

Sexo *

- ☐ Mujer
- ☐ Hombre

Peso *

Tu respuesta

Talla *

Tu respuesta

HTA *

☐ Sí

☐ No

Tabaquismo *

☐ Sí

☐ No

EAC *

☐ Sí

☐ No

SF *

☐ Sí

☐ No

SF Pic *

[📎 Agregar archivo](#)

Enviar

3. ANEXO 3: Solicitud de evaluación de pacientes en Hospital I EsSalud Octavio Mongrut Muñoz

Lima 20 de enero del 2020

Señor Doctor
JORGE RAÚL TORREJÓN FEITOSA
Jefe de Capacitación
Hospital Octavio Mongrut Muñoz

Presente. -

Asunto: Solicitud de permiso
para ejecución de proyecto de
investigación

Mediante la presente me dirijo a usted para saludarlo cordialmente, y al mismo tiempo explicarle que, deseando obtener el título de Médico Cirujano por la modalidad de Tesis, me dirijo ante usted con la finalidad de solicitar permiso para la ejecución del Proyecto de Investigación:

SIGNO DE FRANK ASOCIADO A ENFERMEDAD ARTERIAL
CORONARIA EN HOSPITAL I ESSALUD OCTAVIO MONGRUT
MUÑOZ, Lima - 2020.

El proyecto será llevado a cabo durante el mes de enero a febrero del presente año en curso y se plantea la revisión de historias clínicas y el registro mediante una captura fotográfica del signo semiológico buscado. El proyecto será ejecutado por Cristiam Johnatan Yamunaqué Reyes, ex Interno del hospital por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Se adjunta Protocolo de Investigación.

Seguro de quedar con tan valioso apoyo, quedo de usted.

Atentamente



Cristiam Johnatan Yamunaqué Reyes
Investigador principal

4. ANEXO 4: Aceptación de evaluación de pacientes en Hospital I EsSalud Octavio Mongrut Muñoz

Lima 27 de enero del 2020

Señor
Cristiam Johnatan Yamunaqué Reyes

Presente. -

Asunto: Permiso para ejecución
de proyecto de investigación

Mediante la presente me dirijo a usted para saludarlo cordialmente, y al mismo tiempo responder a su solicitud mencionando que nos es grato aceptar su solicitud para la ejecución del proyecto de investigación titulado

SIGNO DE FRANK ASOCIADO A ENFERMEDAD ARTERIAL
CORONARIA EN HOSPITAL I ESSALUD OCTAVIO MONGRUT
MUÑOZ, Lima - 2020.

Sin otro particular, me despido cordialmente.

Atentamente


Dr. Jorge R. Torrejón Feitosa
MEDICINA INTERNA
C.M.P. 19262
HOSPITAL I OCTAVIO MONGRUT MUÑOZ - RAE
EsSalud
MAS SALUD PARA MILE PERUANOS
JORGE RAÚL TORREJÓN FEITOSA
Jefe de Capacitación
Hospital Octavio Mongrut Muñoz

5. ANEXO 5: Resolución decanal de aprobación de Proyecto de Tesis



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú DECANATO DE AMÉRICA)
FACULTAD DE MEDICINA

«Año de la universalización de la salud»



Lima, 12 de febrero de 2020

RESOLUCIÓN DE DECANATO N° 0369-D-FM-2020

Visto el Expediente N° 01336-FM-2020 de fecha 21 de enero de 2020 de la Unidad de Trámite Documentario y Archivo de la Facultad de Medicina, sobre aprobación de Proyecto de Tesis.

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución de Decanato N° 1569-D-FM-2013 ratificada con Resolución Rectoral N° 01717-R-2016 de fecha 19 de abril de 2016, se aprueba el Reglamento para la Elaboración de Tesis para optar el Título Profesional en las Escuelas Académico Profesionales de la Facultad de Medicina, que en su **Capítulo I. Introducción, Art. 2:** establece que: *“La tesis debe ser un trabajo inédito de aporte original, por la cual se espera que los estudiantes adquieran destrezas y conocimientos que los habiliten para utilizar la investigación como un instrumento de cambio, cualquiera sea el campo del desempeño”* así mismo, en su **Capítulo VI: Del Asesoramiento de la tesis:** Art. 28 establece que: *“La Dirección de la EAP con la opinión favorable del Comité de Investigación, solicitará a la Dirección Académica la Resolución Decanal respectiva para proceder a su ejecución”;*

Que, mediante Oficio N° 0138/FM-EPMH/2020, el Director de la Escuela Profesional de Medicina Humana, informa que el Proyecto de Tesis que figura en la propuesta, cuenta con opinión favorable de la Comisión de Investigación de la citada Escuela para su ejecución; y,

Estando a lo establecido por el Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y las atribuciones conferidas por la Ley Universitaria N° 30220;

SE RESUELVE:

1° Aprobar el Proyecto de Tesis, según detalle:

Estudiante: Cristiam Johnatan Yamunaqué Reyes Código de matrícula N° 13010418 E.P. Medicina Humana	Título del Proyecto de Tesis «SIGNO DE FRANK ASOCIADO A ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA EN HOSPITAL I ESSALUD – OCTAVIO MONGRUT MUÑOZ, LIMA - 2020»
Asesor: Dr. Delmiro Escobedo Sánchez Código docente: 084786 Co-asesor: Dr. César Arturo Gutiérrez Villafuerte Código docente: 0A0423	

2° Encargar a la Escuela Profesional de Medicina Humana el cumplimiento de la presente resolución.

Regístrese, comuníquese, archívese.



DRA. ÁNGELA R. CORNEJO V. DE ESPEJO
Vicedecana Académica

/v/jn



DR. SERGIO G. RONCEROS MEDRANO
Decano